



УНИВЕРЗИТЕТ „ГОЦЕ ДЕЛЧЕВ” – ШТИП

ФАКУЛТЕТ ЗА МЕДИЦИНСКИ НАУКИ

ВТОР ЦИКЛУС СПЕЦИЈАЛИСТИЧКИ СТУДИИ

**Дипломиран стручен лаборант по медицинска лабораториска
дијагностика специјализиран за хемиско биохемиска лабораторија**

Александра Мицова

**“СИНДРОМ НА ПОЛИЦИСТИЧНИ ЈАЈНИЦИ, КЛИНИЧКО-БИОХЕМИСКИ
ПАРАМЕТРИ ЗА НЕГОВА ПОТВРДА И СЛЕДЕЊЕ НА ТЕРАПИЈАТА”**

-СПЕЦИЈАЛИСТИЧКИ ТРУД-

Штип, април 2012

Комисија за оценка и одбрана

Проф. Д-р. Никола Камчев – претседател;

Факултет за медицински науки, Висока здравствена школа.

Проф. Д-р. Биљана Ѓорѓеска – член;

Факултет за медицински науки, Висока здравствена школа.

Доц. Д-р. Татјана Рушковска – член;

Факултет за медицински науки, Висока здравствена школа.

Упатувам особена благодарност до Прим. Д-р. Ванчо Органџиски, Д-р. Стојан Органџиски, сите вработени во Поликлиниката за гинекологија и акушерство Др.Органџиски кои несебично и неизмерно ми помогнаа во изработката на овој специјалистички труд, а најголема благодарност упатувам до менторот на трудот Доц. Др. Татјана Рушковска.

**“СИНДРОМ НА ПОЛИЦИСТИЧНИ ЈАЈНИЦИ, КЛИНИЧКО-БИОХЕМИСКИ
ПАРАМЕТРИ ЗА НЕГОВА ПОТВРДА И СЛЕДЕЊЕ НА ТЕРАПИЈАТА”**

Краток извадок

Синдромот на полицистични јајници (PCOS – polycystic ovary syndrome) е заболување кај женската популација кое може да се разгледува од повеќе аспекти. Во текот на неговото проучување се менувале сваќањата и терминологијата, за конечно, во 60-тите години на минатиот век, терминот PCOS да навлезе во медицинската литература и тој термин се користи до денес. Тоа е едно од најчестите заболувања кај жените во репродуктивниот период и се јавува кај 5-14% од нив. Во зависност од аспектите на разгледување на PCOS, клиничката слика може да се подели на три компоненти: хиперандрогена, ановулаторна и метаболна. За дијагностицирање на PCOS се користат повеќе дијагностички критериуми како што се: нарушувања во гонадотропната секреција, хиперандрогенизам, оваријални промени, хронична ановулација, нарушувања на јаглехидратниот метаболизам, инсулинска резистентност и сл. Лекувањето на PCOS е комплексно при што за секој поединечен случај се избира посебен начин на лекување кој зависи од формата на заболувањето.

Акцентот во овој труд е ставен на значењето на хормоните LH, FSH и PROLACTIN при поставување на дијагноза PCOS, како и за следење на терапијата и ефектите од истата. Дојдено е до сознание дека 6 месеци после терапијата имаме опаѓање на вредноста на LH за 38%, на FSH за 2%, а на PROLACTIN за 12%. Тоа значи дека ефектот на терапијата е позитивен, но мора да се напомене дека неколку месеци по престанок на терапијата симптомите се враќаат, што укажува дека заболувањето треба да се вброи во хроничните заболувања.

Клучни зборови

инфертилитет;
ановулација;
хормони;
хиперпролактинемија;
акни.

**“POLYCYSTIC OVARY SYNDROME, LABORATORY TESTS FOR ITS
CONFIRMATION AND MONITORING OF THE THERAPY”**

Abstract

Polycystic ovary syndrome (PCOS) is a disorder of the female population and it can be considered from many aspects. During it's study, the understanding and the terminology of PCOS have been changed and finally in the 1960's this term has been accepted in the medical literature. PCOS is one of the most common diseases of women in the reproductive period (5-14%). Depending on the aspect of consideration of PCOS, the clinical picture of this syndrome has few components: hyperandrogenic, anovulatory and metabolic. There are many criteria for diagnostics of PCOS, such as: disorder of gonadotropic hormone secretion, hyperandrogenism, ovarian changes, chronic anovulation, carbohydrate metabolism disorder, insulin resistance etc. The treatment of PCOS is complex and specific for every particular case, depending on the form of the disease. The focus of this work is on the use of LH, FSH, PROLACTIN in diagnostics of the PCOS and monitoring of the effects of the treatment. Six months after the therapy the levels of the hormones of interest decreased: LH for 38%, FSH for 2% and PROLACTIN for 12%. Although that means that the effect of the therapy is positive, the disease has a chronic nature and few months after the termination of the therapy the symptoms are returning.

Key Words

infertility;
anovulation;
hormones;
hyperprolactinaemia;
acne.

СОДРЖИНА

1. ВОВЕД	9
1.1 Терминологија	9
1.2 Патогенеза	10
1.3 Клиничка слика	12
1.4 Дијагноза	17
1.5 Диференцијална дијагноза	19
1.6 Лекување	20
1.7 Хормони	21
1.7.1 Лутеинизирачки хормон-LH	24
1.7.2 Фоликулостимулирачки хормон-FSH	26
1.7.3 Пролактин-PROLACTIN	27
2. ПРЕГЛЕД НА ЛИТЕРАТУРАТА	28
3. ЦЕЛ НА ИСТРАЖУВАЊЕТО	30
4. ПАЦИЕНТКИ И МЕТОДИ НА ИСТРАЖУВАЧКАТА РАБОТА	30
4.1 Имунофлуоросцентна техника за одредување на репродуктивните хормони	32
5. РЕЗУЛТАТИ	35
5.1 Статистичка обработка на резултатите	40
5.2 Резултати од внатрешната контрола на квалитет на одредуваните параметри	44
6. ДИСКУСИЈА	50
7. ЗАКЛУЧОК	53
8. ДОДАТОК	54
9. КОРИСТЕНА ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)	79

1. ВОВЕД

Синдромот на полицистични јајници (PCOS – polycystic ovary syndrome) за прв пат е опишан во 1935 година од страна на Stein и Leventhal како состојба на двократно зголемени полицистични јајници со манифестен хирзутизам, дебелина, олигоменореа или аменореа и инфертилитет. Тогаш оваа состојба го добила името по двајцата научници. Во текот на наредните седумдесетина години суштината и дефинициите за овој синдром трпат големи промени. Првично било разгледувано како заболување сврзано со морфолошки и функционални промени во јајниците, а потоа и како нарушување на оската хипоталамус – хипофиза – јајник и/или надбубрег и на крајот како типичен пример за метаболен синдром во основата на кој лежи инсулинската резистентност.

1.1 Терминологија

Во зависност од промените на сваќањата за синдромот се применувала и различна терминологија. Во 60-тите години на минатиот век терминот PCOS навлегува широко во медицинската литература и до денес се смета дека најмногу одговара на суштината на заболувањето. Терминот “болест на полицистичните јајници” е предложен за да ја илустрира оваријалната полицистичност како самостојно нарушување за разлика од PCOS кој може да се сретне во рамките на друго ендокрино или соматско заболување. Терминот “болест на полицистични јајници” се смета за неточен и не се користи бидејќи не ги исполнува сите неопходни критериуми за поставување на дијагноза на болеста. После 70-тите години на минатиот век, со усовршувањето на ултразвукот, станува возможно и неинвазивното верифицирање на морфологијата на овариумите. Тоа доведува до воведување на нови синоними на нарушувањето како што се “склерополицистични јајници”, “мултицистични јајници” и сл. Меѓутоа морфологијата на јајниците и ултразвучната дијагностика одразуваат само еден белег, не претставуваат специфична дијагноза и не е правилно да се користат како синоним за PCOS. Исто така, анатомските промени на јајниците можат да укажуваат на многу други заболувања, а можат да се сретнат и кај нормално здрави жени со нормална функција на јајниците. Во денешно време се применува терминот “синдром на полицистични јајници”

(PCOS – polycystic ovary syndrome) за означување на заболувањето и “полицистични јајници” (PCO – polycystic ovaries) за означување на морфолошките промени во јајникот. Овие критериуми за дијагноза се базираат на современиот консензус на експерти на ESHRE (European Society for Human Reproduction and Embryology – Европско здружение за хуманата репродукција и ембриологија) и ASRM (American Society for Reproductive Medicine – Американско здружение за репродуктивна медицина) во 2003 година во Ротердам.

Независно од сериозниот научен интерес за синдромот на полицистичните јајници, сеуште остануваат многу неодговорени прашања како што се етиологијата и патогенезата, раните и доцните компликации, дијагностиката и терапијата. Резултатите од многу проучувања се најразлични, понекогаш и противречни и дополнително го усложнуваат целокупното интерпретирање на овој синдром.

PCOS е едно од најчестите ендокрини заболувања кај жените, се јавува кај 5 -14% од жените во репродуктивната возраст, без разлика на етничката и расната припадност. Заболувањето е почесто кај одредени популации на жени, кај жени со дијабетес тип 2 и со зголемен ризик од инсулинска резистентност, а особено кај жени со хронична ановулација и аменореа.

1.2 Патогенеза

Патогенезата на синдромот на полицистични јајници е сеуште неразјаснета и постојат мноштво теории за објаснување на овој синдром:

- Механичка теорија. Оваа теорија укажува на механичка природа на PCOS, каде поради задебелување на tunica albuginea на јајниците постои механичка бариера која не им дозволува на фоликулите да растат, созреваат и да пукат. Оваа теорија не ги објаснува хормоналните промени при заболувањето и причините за задебелената капсула на јајниците.

- Теорија на циркулаторни пореметувања. Под влијание на разни фактори се зголемува притисокот во артериолите во јајникот, започнува излевање на течност во фоликулите и тие се претвораат во цисти. Оваа теорија не го разоткрива патогениот механизам и ги објаснува само морфолошките промени на јајниците.

- Воспалително-токсична теорија. Според оваа теорија полицистичноста на јајниците се поврзува со воспалителни процеси во малата карлица кои предизвикуваат хиперемија и интоксикација. Освен ова, кај дел од заболените се опишуваат инфективни заболувања или интоксикации во пубертетот.

- Аntenatalни пореметувања во јајниците. Приврзаниците на оваа теорија сметаат дека зголеменото ниво на хорионгонадотропините во последните недели од бременоста влијаат на јајниците на плодот. Други обрнуваат внимание на примената на синтетичките гестагени (прогестогени) како етиолошки фактор на заболувањето. Меѓутоа, клиничката слика покажува дека заболувањето се јавува после пубертетот, па оваа теорија тешко може да се прифати.

- Ендокрина теорија. Оваа теорија е поделена на 4 дела:

- Надбубрежна теорија. Како поткрепа на оваа теорија се посочува клиничката слика на хиперплазија на кората на надбубрежната жлезда при PCOS, зголеменото ниво на дехидроепиандростеронот и прегнантриолот, како и поволното дејство од лечење со кортикостероидни препарати кај некои од заболените.

- Јајникова теорија. Се смета дека хилусните клетки на јајникот се слични со Лајдиговите клетки на тестикулите. Исто така, хиперплазираните клетки при PCOS произведуваат зголемени количества на андрогени. Меѓутоа, хистолошката слика на полицистичните јајници е прилично разнообразна за да може заболувањето да се поврзува само со една морфолошка причина.

- Хипофизна теорија. Се смета дека зголеменото ниво на LH води до дефицит на FSH и до атрезија на фоликулите во јајникот. Други пак сметаат дека зголеменото ниво на FSH води до зголемена стимулација и раст на фоликулите и до зголемена секреција на андрогени.

- Улогата на хипоталамусот. Во последните години се докажа половата диференцијација на хипоталамусот. Кај мажите има тонично лачење на LH, а кај жените циклично. Се претпоставува дека за време на феталниот живот врз хипоталамусот на болните дејствуваат андрогени супстанции при што се јавува машка диференцијација и после пубертетот се јавува PCOS. Како поткрепа на оваа теорија се смета позитивниот ефект од лечењето со кломифен нитрат.

- Ензимска теорија. Постои нарушена биосинтеза на половите хормони во цистичните фолкули на јајникот, при што се зголемува нивото на андростендион и се намалува неговото претворање во естрогени.

- Генетска теорија. Постојат случаи на бројни структурни аномалии на половите хромозоми кај некои пациенти со PCOS. Меѓутоа сеуште не е разјаснет точниот начин на наследување на гените што носат информација за синдромот. Секако овие гени делуваат заедно со факторите на околината и допринесуваат за развој на PCOS.

1.3 Клиничка слика

Клиничката слика на PCOS може грубо да се подели на 3 компоненти:

- хиперандрогена
- ановулаторна и
- метаболна компонента.

Одделните симптоми на синдромот можат да бидат како резултат на комбинирани ефекти на хормоналните и метаболните нарушувања.

- **Менструални нарушувања**

Овој синдром е најчеста причина за менструалните нарушувања. Тие нарушувања се јавуваат како резултат на хроничната ановулација и нарушувањата во лутеалната фаза од циклусот. Околу 75-80% од жените со PCOS имаат нарушувања во менструалниот циклус, изразени како олигоменореа или неправилни дисфункционални крварења. Првиот менструален циклус се јавува најчесто навреме или со мало закаснување. Појавите на ологоменореа се установуваат веднаш после него или почесто после извесен период на редовен менструален циклус. Циклусот најчесто се јавува преку 40 до 60 дена, а поретко може и 2-3 пати во годината. Поради ова менструациите можат да бидат многу болни и обилни.

- **Хирзутизам**

Хирзутизмот претставува состојба на растење на влакна на зони кои се карактеристични за мажите (андрогени зони). Најчесто тие зони се областа на лицето кај брадата и вратот, над устата и бакенбардите. На телото се јавуваат на латералните зони на пубичната област, горниот дел на бедрата, средната линија на градите и латералните зони на градниот кош. Колку посилен е андрогениот ефект толку е поголема и пораширена влакнатоста. Ако има многу

силно изразена влакнатост со брза прогресија, треба да се насочи вниманието кон некое органско пореметување како на пр. андроген продуцирачки тумори и сл. Во дијагнозата на хирзутизмот и ефектите на лекувањето се користи општоприфатената шема на Ferriman-Gallwey од 1961 година. Постојат повеќе модификации на оваа шема. Најмногу се користи модифицираната шема на Lorenzo.



Слика 1. Хирзутизам

Figure 1. Hirsutism

- Акни (Acne vulgaris)

Акните настануваат при зголемено создавање на масен секрет од пилосебацеалната структурна единица под дејство на андрогените. Акните се јавуваат во раната возраст, во периодот пред првата менструација. Застапени се со околу 24-30% при PCOS. Акните се влошуваат при лутеалната фаза на менструалниот циклус поради зголемениот андроген ефект на прогестеронот во себореиниот фоликул. Најмалите лезии настанати при акните се комедоните кои може да бидат бели-затворени или црни-отворени. Почесто овие лезии не создаваат проблеми, освен ако не се во голем број и повеќе распространети. Но, при настнување на воспалителен процес (папули и пустули) и задлабочување на процесот се оформуваат гнојни акни кои можат како последица да остават белези и постинфламаторна хиперпигментација. Акните можат да бидат и во вид на акне розацеа коешто претставува андроген-зависна кожна лезија. Исто така некои жени со PCOS страдаат и од себореичен дерматит на лицето и скалпот.

Акните не може да настанат без андрогеното дејство врз масните жлезди. Токму затоа се појавуваат во пубертетот кога нормално се покачува нивото на андрогените.

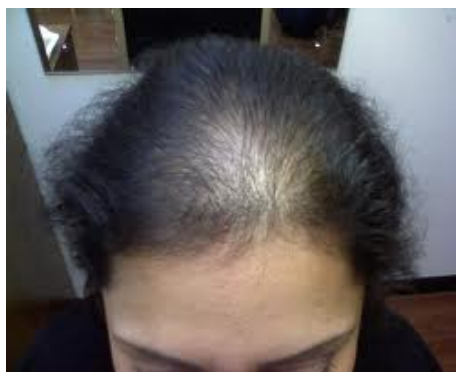


Слика 2. Акни

Figure 2. Acne vulgaris

- Алопеција

Алопецијата претставува загуба на коса од скалпот. Оваа појава може да биде предизвикана од најразлични фактори како што се инфективни, автоимуни процеси и сл., но најчеста причина се ендокрините нарушувања. Од сите кожни промени кои се јавуваат како резултат на PCOS, ова е најстресната промена за пациентот. Андроген-зависната алопеција е карактеристична појава која сама по себе е доволна за поставување на дијагноза. Таа не зафаќа други области, туку само скалпот, а најчувствителна зона е темето. Доколку има загуба на коса и од други области на телото се работи за alopecia areata.



Слика 3. Алопеција

Figure 3. Alopecia

- Акантозис нигриканс (Acanthosis nigricans)

Акантозис нигриканс е дерматолошко заболување кое се карактеризира со хипертрофија и хиперпигментација на кожата, поради што кожата има изглед на кадифе. Вакви промени на кожата има на деловите на вратот, аксилите и под градите, а најчести се во областа на вулвата. Акантозата при PCOS се поврзува со инсулинската резистентност и дебелината и таа се јавува кај околу 50% од жените со прекумерна телесна тежина. Редукцијата на

телесната тежина има позитивен ефект и акантозата може да се намали значително па дури и да исчезне.

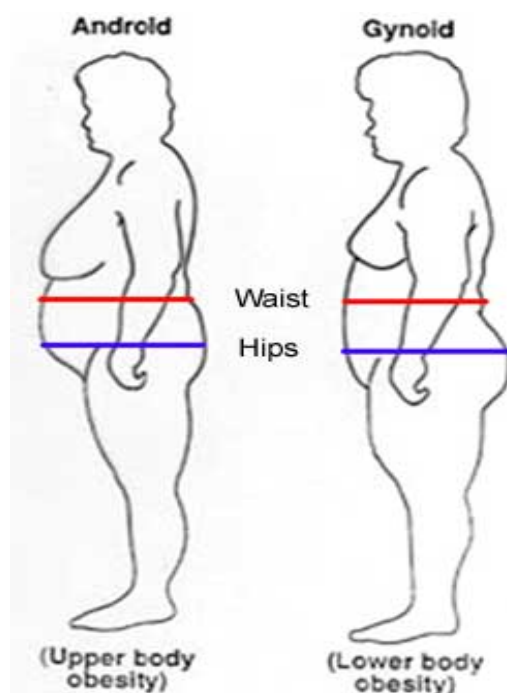


Слика 4. Акантосис нигриканс

Figure 4. Acanthosis nigricans

- Дебелина и антропометриски карактеристики

Прекумерната тежина и дебелината се јавуваат кај 30-50% од жените со PCOS. Натрупувањето на масно ткиво многу често предизвикува хиперандрогенизам и менструални нарушувања. За оцена на степенот на дебелината најчесто се користи индекс на телесна маса (BMI - body mass index) кој е степенуван според критериумите на Светската здравствена организација. Натрупувањето на масното ткиво кај жените со PCOS најчесто е од андроиден тип каде најголемо е интраабдоменалното или висцералното масно депо.



Слика 5. Андроиден и геноиден тип

Figure 5. Android and gynoid body type

- **Метаболни нарушувања**

Најголемо метаболно пореметување кај жените со PCOS претставува инсулинската резистентност со компензаторна хиперинсулинемија. Во поново време синдромот на полицистични јајници се разгледува како метаболен синдром во чија основа лежи инсулинската резистентност, а дебелината дополнително го отежнува проблемот. Хиперинсулинемијата и инсулинската резистентност се со тенденција на зголемување дури и без да има влошување на хиперандрогенизмот.

При PCOS постојат ризик фактори за развој на јаглехидратни нарушувања. Проучувањата покажале дека кај големи популации на жени со PCOS се јавуваат јаглехидратни нарушувања како што се нарушен гликозо толерантен тест и дијабетес тип 2. Исто така жените со PCOS се посклони кон развој на гестациски дијабет.

Хиперинсулинемијата и инсулинската резистентност се сврзани и со липидни нарушувања како што се зголемено ниво на VLDL и LDL, намалено ниво на HDL и зголемено ниво на триглицеридите. Кај овие жени, независно од младата возраст, постојат голем број последици како резултат на зголемениот липиден атероген ризик. Плазмените концентрации на слободните масни киселини се силно зголемени кај жени со PCOS и дебелина, за разлика од жените кои патат само од прекумерна тежина. Нарушувањата во липидниот метаболизам се должат на ефектите на стероидните хормони и инсулинот. Ендогениот тестостерон може да доведе до зголемување на нивото на холестеролот во крвта, додека естрогените имаат обратен ефект, ги намалуваат концентрациите на холестеролот и имаат заштитна улога.

- **Хиперпролактинемија и пролактиноми**

Хиперпролактинемијата се јавува кај околу една третина од жените со PCOS и се претпоставува дека естрогените, со дејство врз хипофизата, ги поттикнуваат лакотрофните клетки да лачат пролактин. Опишана е врска меѓу PCOS и хипофизните микро и макропролактиноми која се развива после неколку години од поставувањето на дијагнозата.

Постојат уште многу нарушувања кои се јавуваат како резултат на PCOS или пак се почести при овој синдром. Такви се ендотелната дисфункција која може да доведе до тромбоза, ановулацијата, покачени концентрации на

хомоцистеин кои доведуваат до атеросклероза, хипертонија, ендометријален карцином и хиперплазија, автоимуни тироидни заболувања и сл.

1.4 Дијагноза

- Дијагностички критериуми за синдром на полицистични јајници

Низ историјата дијагностичките критериуми за PCOS се менувале многукратно во зависност од два основни фактори: целосното интерпретирање на заболувањето и промената на технолошките можности.

Поради неразјаснетата етиопатогенеза и хетерогениот карактер на полицистичните јајници постојат најразлични дијагностички критериуми, а најчестите се прикажани во табела 1.

Табела 1. Дијагностички критериуми за PCOS

Table 1. Diagnostic criteria for PCOS

Критериуми	Показатели
Нарушувања во гонадотропната секреција	Зголемено ниво на LH Нарушен сооднос LH / FSH Отстапувања во тестот со GnRH агонисти
Хиперандрогенизам	Клинички промени – хирзутизам, акни, алопеција, себореја Хормонални промени – зголемено ниво на тестостерон, променети андрогени индекси
Оваријални промени	Зголемен број на фоликули Зголемени размери на јајниците Хиперплазија
Хронична ановулација	Базална температура Ултразвучно иследување Прогестерон Овулаторни тестови Ендометријална биопсија
Јаглехидратни нарушувања и инсулинска резистентност	Гликоза и инсулин на гладно и во текот на oГTT Динамични тестови за инсулинска чувствителност <ul style="list-style-type: none"> - Еугликемична кламп техника - i.v.ГTT (минимален модел)

За да се олесни и изедначи дијагностицирањето на PCOS на конференцијата на Националниот институт за здравје (NIH – National Institutes of Health) во САД во 1990 година е предложено да се користи комбинација од клинички и биолошки критериуми.

Табела 2. Дијагностички критериуми на NIH

Table 2. Diagnostic criteria of NIH

1. Хиперандрогенизам – клинички или биолошки
2. Хронична ановулација
3. Исклучување на синдромот на Cushing, неklasични адренални ензимски дефекти, андроген – продуцирачки тумори

Отсуството на оваријалната морфологија во дијагностичките критериуми се должи на фактот дека промените при PCOS не се специфични. Тие се јавуваат и при многу други ендокрини и општи заболувања, како и кај здрави жени со нормална овулаторна функција. Ултразвучно, полицистични јајници се јавуваат во 20 до 25% при PCOS, според различни автори. Критериумите на NIH се користени долго време од многу американски автори, додека европските автори имаат мислење дека поради хетерогеноста на синдромот подобро е дијагностицирањето да се засновува и на морфолошки критериуми како што е ултразвучното иследување.

Во 2003 година во Ротердам се предложени нови дијагностички критериуми за PCOS со што се постигнува консензус меѓу претходните два концепти.

Табела 3. Дијагностички критериуми на ESHRE-ASRM

Table 3. Diagnostic criteria of ESHRE-ASRM

Присуство на најмалку два од следните критериуми
1. Хиперандрогенизам – биолошки и / или клинички
2. Хронична ановулација
3. Ултразвучно полицистични јајници

При интерпретирањето на критериумите на ESHRE-ASRM (European Society for Human Reproduction – American Society of Reproductive Medicine) повторно не се коментира учеството на метаболниот синдром, кој е во основата на современото интерпретирање на PCOS.

- Ултразвучно иследување и критериуми за PCOS

Применувањето на јасни и точни критериуми за ултразвучна дијагноза на PCOS е особено важно, како за прецизирање на дијагнозата така и за споредување на резултатите од многубројните испитувања. Типичниот наод при полицистични јајници е зголемување на јајниците и зголемен број на фоликули со размер од 2 до 8 mm, расположени периферно или распрснати нерамномерно низ јајникот. Исто така може да се забележат и други промени како задебелување на tunica albuginea, сраснување на медуларната и кортикалната строма и сл. ESHRE-ASRM поставиле критериуми за ултразвучна дијагноза на PCOS каде што потребно е да има најмалку еден од следните критериуми:

- Зголемени размери на јајниците
- Зголемен број на фоликули – најмалку 12 со дијаметар од 2 – 10mm
- Доволно е промените да се само на еден јајник.

Двата јајника не се симетрични и постојат ултразвучни разлики меѓу нив кај скоро 50% од набљудуваните жени.

1.5 Диференцијална дијагноза

Во општо прифатените дијагностички критериуми за PCOS се исклучува синдромот на Cushing, неklasични адренални ензимски дефекти, андроген продуцирачки тумори на кората на надбубрежната жлезда или на јајниците. За дијагноза на PCOS неопходно е да се разгледа целосно јајниковата хормонална дејност и да се процени функцијата на кората на надбубрежната жлезда со помош на различни тестови. Се испитува базалната температура, се прави ендометријална биопсија, се одредува нивото на прогестерон и естрогени, соодносот помеѓу FSH и LH и се одредува нивото на пролактин. Хормоналната дејност на јајниците се одредува во рамките на еден менструален циклус, но иследувањето може да продолжи во текот на два или три циклуси. Најчест наод при полицистични јајници е отсуството на овулација и намалено ниво на естрогени. Базалната температура е монофазна, циклусот е ановулаторен, ендометријалната биопсија соодветствува на пролиферативната фаза, а кај некои болни може да има и хиперплазија на ендометриумот.

Хиперпролактинемијата води до нарушување на секрецијата на GnRH и цикличната активност на LH и води до нарушување во менструалниот циклус, ановулација, стерилитет и сл. Овие клинички карактеристики условуваат мешање на хиперпролактинемијата со PCOS. При хиперпролактинемијата може да се сретнат морфолошки полицистични јајници, а околу 30% од жените со PCOS имаат зголемено ниво на пролактин. Поради тоа треба да се прави диференцијална дијагноза помеѓу PCOS и пролактиномот.

1.6 Лекување

Лекувањето на PCOS е симптоматско. Основни цели на лекувањето се:

- индукција на овулацијата
- лекување на хиперандрогенизмот и
- лекување на метаболниот синдром.

Треба да се напомене дека во секој посебен случај, во зависност од формата на заболувањето се избира конкретна стратегија за лекување на болеста.

Современите автори во врска со лекувањето на PCOS наидуваат на низа противречности. Одделни автори го отфрлаат оперативното лекување и се залагаат за конзервативното. Други го подржуваат оперативното, а трети мислат дека треба да се започне со терапија и само при неуспех да се помине на оперативно лекување.

За медикаментозно лекување се користат кортикостероидни препарати кортизон и дексаметазон. Тие ја поттиснуваат секрецијата на аденочортикотропниот хормон, ја регулираат продукцијата на LH и FSH со што се постигнува правилно созревање на фоликулите во јајникот и овулација. Клиничките резултати од ова лекување не се добри. Незадоволителни се резултатите и од лекувањето со полови хормони прогестерон, естрогени или комбинации бидејќи до некој степен се регулира менструалниот циклус, но целосно нормализирање не се постигнува.

Хроничната ановулација е една од карактеристиките при PCOS. Таа е основна причина за стерилитет при PCOS и се јавува кај 70-75% од пациентите. За индукција на овулацијата се користи кломифен цитрат поради неговата ефикасност, сигурност, лесниот начин на дозирање и следење на терапијата. Тој делува компетитивно во однос на ендогениот естрадиол и го заменува кај рецепторите во хипоталамусот. На тој начин се блокира негативната повратна

спрега и доаѓа до зголемување на амплитудата на секрецијата на GnRH. Ова од друга страна води до зголемена продукција и ослободување на LH и FSH и до крајната цел, овулација. Некои жени не реагираат на терапијата со кломифен цитрат па затоа кај нив се користат гонадотропни хормони.

Најсигурен начин кој води до излекување на PCOS е оперативното лекување. Тоа се состои од клиновидна ресекција на јајниците при што се сече една третина или помал дел од нив. При тоа треба да се внимава да се остават еднакви големини од двата јајника, фоликуларните цисти да се пунктираат внимателно и да се отсртанат и жолтите тела – лутеоми. Резултатите од оперативното лекување се најдобри, менструалниот циклус се нормализира кај 95%, а кај 75% се постигнува спонтанa овулација и забременување, хирзутизмот кај една третина постепено стапува во регресија и настанува нормализирање на телесната тежина. После операцијата пациентите треба да се набљудуваат неколку години.

Друг начин на лекување на PCOS е терпијата со орални хормонални контрацептиви кои делуваат на индукција на овулацијата. Стероидните хормони доведуваат до потискање на секрецијата на гонадотропините. После прекилот на внесување во организмот, ниското ниво на ендогените и егзогените стероиди водат до покачување на гонадотропната секреција и до овулација. Оралните контрацептиви треба да се земаат подолго време при што симптомите на PCOS регресираат, па дури може да исчезнат. Негативно е тоа што после терапијата повторно почнуваат да се појавуваат.

1.7 Хормони

Главен акцент на истражувањето се хормонските анализи кои се користат за детерминирање на овој синдром. Хормоните претставуваат производи на ендокрините жлезди и ткива и по природа се органски соединенија. Во некоја литература можат да се сретнат и под поимот инкрети. Името доаѓа од местото каде што се излучуваат, односно внатре во организмот, во екстрацелуларната и интерстициелната течност. Хормоните се предмет на проучување на ендокринологијата. Тие можат да делуваат во близината на своето излучување, но повеќето хормони се транспортираат преку крвта од местото на излучување до местата каде го изразуваат своето дејство.

Спрема хемискиот состав хормоните се групирани во 3 групи:

- стероидни хормони;
- хормони со полипептидна или протеинска природа и
- хормони - деривати на аминокиселините.

Стероидните хормони најчесто се хидрофобни (не се раствораат во вода) и циркулираат во плазмата врзани за протеини-носачи. Во овој случај мал дел од овие хормони е слободен за биолошка активност. Полуживотот на овие хормони се движи од 60 до 100 минути. Полипептидните или протеинските хормони се растворливи во вода, во плазмата циркулираат слободни и подлежат на брзи промени. Нивниот полуживот е од 5 до 60 минути. Хормоните кои се деривати на аминокиселините можат да бидат слободни или пак врзани за протеин и од тоа зависи и нивниот полуживот.

Хормоните поседуваат висок степен на структурна специфичност, па дури и најмали измени во нивниот состав може да доведат до големи промени во физиолошката активност. На пример, естрадиолот и естриолот се разликуваат меѓу себе само по α -хидроксилната група, меѓутоа естрадиолот многу посилно ја изразува својата активност од естриолот.

Главна функција на ендокриниот систем е да го одржува константен составот на екстрацелуларната и интрацелуларната течност. Таа константност и рамнотежа се нарекува хомеостаза. Хомеостазата се одржува преку дејството на хормоните кои го регулираат метаболизмот на материите во организмот. Хормоните исто така влијаат врз растот и развојот на организмот. Пример за ова се тестостеронот и естрадиолот кои ги изразуваат половите карактеристики кај луѓето.

Секој хормон има своја специфична функција. Исто така може повеќе различни хормони да регулираат само една функција. Во регулацијата има улога и нервниот систем. Централна улога во лачењето на хормоните има предниот резен на хипофизата кој лачи хормони, кои пак стимулираат лачење на други хормони од други жлезди. За контрола на секрецијата на хормоните важна е повратната регулација. Систем на повратна регулација претставува оној систем каде што крајниот производ на системот влијае на претходниот дел на системот и на тој начин го регулира создавањето на самиот производ менувајќи ја брзината на негово создавање. При тоа ако зголемувањето на производот доведува до зголемена активност на системот, тоа претставува

позитивна повратна спрега. Ако зголемувањето на производот пак доведува до намалување на активноста на системот, тоа претставува негативна повратна спрега.

Нервниот систем го контролира излучувањето на хормоните од неврохипофизата или задниот резен на хипофизата. Значењето на односот меѓу нервниот и ендокриниот систем е највоочлив кај повратните контролни механизми кои го вклучуваат хипоталамусот.

Хормоните се врзуваат за рецепторите на целните клетки и на тој начин се иницира биолошкиот одговор. Хормонот го препознава рецепторот и после активацијата на комплексот хормон-рецептор започнува ланец на реакции кои го остваруваат биолошкиот ефект на хормонот. Комплексот хормон-рецептор има неколку карактеристики:

- тој е високо специфичен;
- тој е рамнотежен систем во кој хормонот и рецепторот се врзуваат реверзибилно, слично како кај комплексот ензим-супстрат;
- има висок афинитет, што овозможува комплексот да се формира во присуство на многу мало количество на хормонот во циркулацијата.

Бројот на рецептори може да се намалува или зголемува во зависност од одговорот на различни стимуланти, а особините на рецепторот се менуваат во зависност од физиолошките услови. Во случај на дисфункција на рецепторите се јавуваат различни заболувања.

Механизмот на делување на хормоните може да се објасни на основ на моделот на делување на хормони кои се растворливи во вода (пептиди, протеини и катехоламини) и хормони кои се растворливи во масти (стероиди и сл.). Протеинските хормони и катехоламините се премногу поларни и не можат да дифундираат пасивно преку липопротеинската клеточна мембрана, а се премногу големи да преминат преку порите на мембраната. Затоа овие хормони се врзуваат за рецептори кои се сместени на или внатре во клеточната мембрана. Кај повеќето хормони врзувањето за рецепторските места ја активира аденилат-циклазата, мембрански протеин кој го катализира создавањето на цикличен АМР од АТР на внатрешната страна на мембраната. Цикличниот АМР дифундира низ клетката и активира цела група на сродни ензими – сАМР-зависни протеин-кинази. Овие кинази ги фосфорилираат

интрацелуларните протеини и на тој начин го регулираат дејството на овие интрацелуларни ензими или протеини.

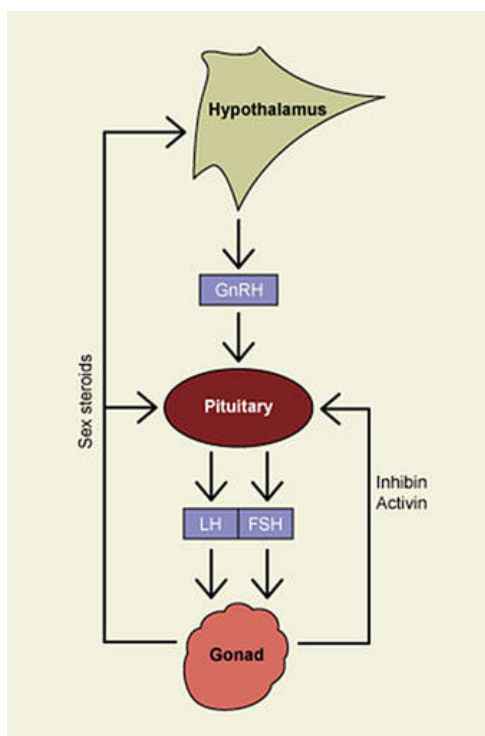
Стероидните хормони се растворливи во масти и тие пасивно дифундираат низ клеточната мембрана и се врзуваат за специфични рецепторски протеини во цитоплазмата.

За дијагностицирање на PCOS се користат лутеинизирачкиот хормон LH, фоликулостимулирачкиот хормон FSH, соодносот меѓу нив и пролактинот.

1.7.1 Лутеинизирачки хормон – LH

Хуманиот лутеинизирачки хормон (LH, lutropin) е гликопротеин со 2 различни субединици α и β . Има молекуларна тежина од околу 30000 далтони. α субединицата содржи 92 аминокиселини кои се идентични со α субединицата на FSH, hCG и TSH. β субединицата на LH содржи 112 аминокиселини потполно различни од тие на FSH и TSH. β субединицата на LH и hCG се многу слични.

Исто како FSH и LH се секретира од гонадотропните клетки на хипофизата како резултат на секрецијата на гонадотропин рилизинг хормонот од хипоталамусот.



Слика 6. Контрола на секрецијата на FSH и LH

Figure 6. Control of secretion of FSH and LH

Оваријалните стероиди, во прв ред естрогените, ја контролираат секрецијата на LH и FSH, а тие пак го регулираат менструалниот циклус кај жената. Кога фоликулот ќе созрее LH предизвикува тој да прсне и да го напушти овариумот. За време на фоликуларната и лутеалната фаза концентрациите на LH се многу пониски отколку за време на овулацијата. Ова се случува поради тоа што за време на фоликуларната и лутеалната фаза естрогените предизвикуваат негативен фидбек ефект на секрецијата на LH. Кратко пред овулацијата се случува обратен ефект.

Детерминацијата на концентрацијата на LH е есенцијална во одредување на овулацијата, за дијагноза на инфертилитет и при дијагноза на хипофизна и гонадна дисфункција. Зголемувањето на концентрацијата на LH ù претходи на овулацијата и ова е од значење во случаи каде периодот на овулацијата мора да биде прецизно дефиниран заради спроведување на инсеминација или ин витро фертилизација (IVF).

Во менопаузата или при овариектомија концентрацијата на естрадиолот паѓа на ниско ниво, а како резултат на тоа се зголемуваат концентрациите на LH и FSH.

Кај мажите, примарна функција на LH е да ја стимулира продукцијата на тестостеронот од Leyding-овите клетки. LH, преку продукцијата на тестостеронот, заедно со FSH ја регулира сперматогенезата во Serotoli-евите клетки. Тестостеронот влијае со негативен фидбек механизам на секрецијата на LH.

Кај сексуално зрелите единки дефицитот на гонадотропинот е најчесто ран индикатор за развивање на панхипопитуитаризам. Кај ова пореметување се јавуваат ниски концентрации на LH, FSH и гонадните стероиди. Спротивно на ова, при постоење на гонадотропин секретирачки тумори на хипоталамусот или хипофизата се јавуваат зголемени концентрации на LH и FSH.

Откажувањето на функцијата на гонадите претставува причина за инфертилитет, а оваа состојба се манифестира со високи концентрации на LH и FSH, следени со ниски концентрации на гонадните стероиди. Кај жени, зголемени концентрации на LH укажуваат на примарна аменореа, менопауза, PCOS и сл. Кај мажите зголемените концентрации на LH се резултат на тестикуларен пад на функцијата, дисгенеза на семените каналчиња (Klinefelter-ов синдром) и сл.

Референтни вредности (mIU/ml) :

- жени : фоликуларна фаза : 1 - 18
овулационен врв : 24 - 105
лутеинизирачка фаза : 0,4 - 20
постменопауза : 15 - 62
- мажи : 2 – 12 .

1.7.2 Фоликулостимулирачки хормон – FSH

Фоликулостимулирачкиот хормон (FSH, follitropin) претставува гликопротеин со молекуларна тежина од 30000 далтони. Овој хормон се состои од 2 субединици α и β , исто како лутеинизирачкиот хормон (LH), хуманиот хорионски гонадотропин (hCG) и тироид стимулирачкиот хормон (TSH, thyrotropin). α субединицата на FSH е составена од 92 аминокиселини и е многу слична со α субединицата на LH, hCG и TSH. β субединицата е единствена и има свои имунолошки и функционални специфичности.

FSH, заедно со LH го контролира растот и репродуктивните активности на репродуктивните органи. FSH го стимулира растот на фоликулите во овариумите и ја стимулира гаметогенезата во тестисите. Гонадотропните клетки на предниот резен на хипофизата лачат FSH и LH под дејство на гонадотропин рилизинг хормонот кој се лачи од хипоталамусот. FSH и LH се секретираат пулсативно во фази, со различни вредности во секоја фаза од циклусот. Лачењето на FSH и LH од хипофизата е контролирано од гонадите со механизмот на негативна повратна спrega.

FSH кај возрасни жени го стимулира создавањето и растот на фоликулите во овариумите. Нивото на FSH варира во текот на менструалниот циклус како одговор на естрадиолот и прогестеронот. Нивото на FSH опаѓа во лутеинизирачката фаза како одговор на продукцијата на естрадиол и прогестерон од жолтото тело (corpus luteum) во овариумите.

Во менопаузата оваријалната функција опаѓа, а со тоа се намалува секрецијата на естрадиолот. FSH и LH тогаш значајно се покачуваат како резултат на намалената фидбек инхибиција.

Кај мажите FSH, LH и тестостеронот ја регулираат сперматогенезата во Serotoli-евите клетки во тестисите. FSH е помалку осетлив на фидбек инхибицијата од тестостеронот отколку LH, па се мисли дека е регулиран

независно од страна на инхибиторен пептид продуциран од Serotoli-евите клетки. Поради негативниот фидбек механизам кој што ја регулира секрецијата на гонадотропините, покачените концентрации на LH и FSH пропратени со намалени концентрации на гонадалните стероиди се индикација за гонадно опаѓање (слабост). Кај мажите ова сугерира дека станува збор за примарно опаѓање на функцијата на тестисите. Концентрацијата на FSH може да е покачена и при Клинефелтеров синдром и при намалување на функцијата на Serotoli-евите клетки.

Кај жени со PCOS нивото на FSH е приближно два пати пониско од нивото на LH и соодносот помеѓу концентрациите на LH и FSH е поголем од 1. Нивото на FSH е зголемено при оваријална дисфункција, овариектомија и сл. Абнормални концентрации на FSH може да бидат индикација и за дисфункција на врската хипоталамус – хипофиза. Кај возрасни лица дефициенција на FSH заедно со ниски концентрации на LH и на гонадните стероиди може да индицира панхипопитуитаризам. Ова може да е резултат од намалена секреција на GnRH или немање на одговор кон него.

Референтни вредности (mIU/ml) :

- жени : фоликуларна фаза : 3.09 – 7.90
овулационен врв : 2,27 – 18,51
лутеинизирачка фаза : 1,38 – 5,52
постменопауза : 30,57 – 106,32
- мажи : 1,13 – 12,51.

1.7.3 Пролактин - PROLACTIN

Хуманиот пролактин (hPRL) претставува единичен полипептиден синџир составен од 199 аминокиселини и има молекуларна тежина од околу 23000 далтони. Неговото постоење како посебен хемиски ентитет било опишано и проучено во низа студии помеѓу 1965 и 1971 година.

Пролактинот се излучува од предниот резен на хипофизата, а неговото лачење е под контрола на инхибитор и рилизинг факторите од хипоталамусот. Тој се лачи во крвта и под дејство на тиротропин-рилизинг факторот (TRH). Главна функција на пролактинот е иницијација и регулирање на лактацијата и лачењето на млекото кај жената.

Хиперпролактинемијата е една од причините за инфертилитет и репродуктивна дисфункција кај мажите и жените. Пролактинот ја инхибира секрецијата на оваријалните стероиди, а со тоа ја пореметува секрецијата на LH и FSH и создавањето на фоликулите кај жената. Испитувањето на пролактинот во серумот може да биде првиот квантитативен доказ за хипофизна дисфункција. Исто така мерењето на пролактинот е во интерес на дијагнозата и лекувањето на пациенти со аменореа и галактореа.

Постојат многу состојби и фактори кои влијаат на покачувањето на пролактинот кај здрави лица. Такви состојби се: бременост, стимулација на продукција на млеко, стрес, примање на естрогени, прогестерон, некои психотропни и антихипертензивни лекови и TRH. Фактори кои го симнуваат нивото на пролактинот се во крвта се L-DOPA и bromocriptine.

Референтни вредности (ng/ml) :

- жени 3,24 – 29,12
- мажи 3,28 – 19,68.

2. ПРЕГЛЕД НА ЛИТЕРАТУРАТА

2.1 Експертот по репродуктивна ендокринологија Dr.Samuel Thatcher во книгата “PCOS and Your Fertility” на Colette Harris и Theresa Cheung вели: “Преку 70% од жените со PCOS успеваат да забременат по природен пат. Над 20% пак успеваат да забременат со третман. Постои голема надеж и голема помош за пациентките со PCOS да постигнат бременост.”

2.2 Едно од најновите истражувања на група професори од Одделот за гинекологија и акушерство на Универзитетскиот центар за медицински науки во Оклахома е посветено на нивото на липидите кај пациентки со полицистичен оваријален синдром (“Lipid levels in polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis”). Во ова истражување научниците заклучиле дека дислипидемијата е многу честа кај жени со PCOS. Покрај поврзаноста на триглицеридите и HDL холестеролот, жените со PCOS имаат и високо ниво на LDL холестерол и nonHDL холестерол без оглед на BMI (body mass index). Тие препорачуваат сите жени со PCOS редовно да прават контроли за

дислипидемија и да ги мерат нивоата на LDL холестеролот и nonHDL холестеролот, со цел да го намалат ризикот од кардиоваскуларни болести.

2.3 Во друго истражување направено во Одделот за гинекологија и акушерство во Мексиканскиот институт за здравство во Мексико Сити е разгледана врската помеѓу морфологијата на јајниците, нивото на хормоните и антропометриските карактеристики на група пациентки со PCOS (“Ovarian morphology and endocrine function in polycystic ovary syndrome”). Во оваа студија се вклучени 82 пациентки со дијагноза PCOS од кои 21 со редовен менструален циклус без хиперандрогенизам. Кај сите е направен ендовагинален ултразвук. Исто така направени се антропометриски мерења, мерење на LH, FSH, инсулин, тестостерон, дехидроепиандростерон и дехидроепиандростерон сулфат. За полицистичен јајник (PCO) се смета оној кој има 12 или повеќе фоликули со дијаметар помал од 10mm во еден или двата јајника. Пациентите со PCOS се поделени во две групи: 51 со PCO и 31 без PCO. Пациентките со PCO имале значително поголем BMI и обем на струкот отколку пациентките без ултразвучен наод на PCO. Исто така нивото на тестостерон било повисоко кај пациентките со PCO во споредба со оние без PCO. Како заклучок, било утврдено дека PCOS пациентките со ултразвучен наод за PCO имаат поизразен хиперандрогенизам и дебелина отколку оние без PCO.

2.4 На Универзитетот од Бирмингем во Одделот за медицина е направено истражување за ефектот на бромокриптинот врз LH кај пациентки со PCOS (“Effect of bromocriptine on LH pulsatility in the polycystic ovary syndrome”). Пациентките примале 10mg бромокриптин дневно во текот на една година. Сите пациентки биле со хирзутизам, олигоменореа, со однос на LH/FSH поголем од 3:1 и покачен тестостерон. Кај 10 пациентки кои ја комплетирале терапијата менструацијата била приближно нормализирана (8 годишно), но само неколку циклуси биле овулаторни. Нивото на тестостерон се намалило од 4,4 nmol/l на 2,8 nmol/l, додека нивото на LH се намалило од 17,4 IU/l на 11,2 IU/l. Заклучено е дека бромокриптинот го редуцира тестостеронот и ја зголемува фреквенцијата на менструациите, но нема ефект на секрецијата на GnRH од хипоталамусот. Редукцијата на LH може да е резултат на намалена

гонадотропна сензитивност на GnRH или намалени резерви на LH во хипофизата. И покрај позитивниот ефект на бромокриптинот заклучено е дека тој нема големо влијание во справувањето со PCOS.

3. ЦЕЛ НА ИСТРАЖУВАЊЕТО

Целта на истражувањето е да се запознаеме со синдромот на полицистични јајници (PCOS), детерминацијата, симптомите и нарушувањата при него, терапијата која се користи и можностите за справување со истиот, како и неговата диференцијација од наодот на полицистични јајници (PCO) на ултразвук.

При тоа ќе се фокусираме на мерењето на концентрацијата на хормоните LH, FSH и PROLACTIN и нивното значење при дијагностицирањето на PCOS. Со ова ја истакнуваме важноста на лабораториската дејност во здравствената заштита.

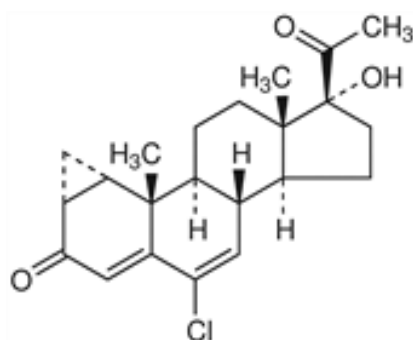
Друга цел на истражувањето е следење на терапијата и ефектот од истата кај пациентки со утврден PCOS. Се регистрира ефектот од самата терапија во текот на одреден временски период, како и функционирањето на организмот после престанок на терапијата.

4. ПАЦИЕНТКИ И МЕТОДИ НА ИСТРАЖУВАЧКАТА РАБОТА

Со испитување на хормоналниот статус на третиот ден од циклусот (во фоликуларна фаза) е добиена група од 30 пациентки со абнормален сооднос на LH и FSH (2 : 1, 3 : 1 па дури и 4 : 1). Кај скоро една третина од пациентките има покачено ниво на пролактин – хиперпролактинемија. Сите се во старосна граница од 15 до 50 години. Од нив 12 се со проблеми од типот на асне vulgaris и доаѓаат на испитување поради тој проблем и понатаму им е дијагностициран PCOS, а 18 доаѓаат поради инфертилитет предизвикан од PCOS.

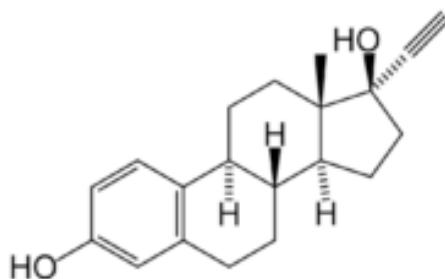
Сите пациентки се ставени на терапија со орално контрацептивно средство, таблети Diane-35 (2mg cyproterone acetate и 35mg ethinylestradiol) произведени од компанијата Schering GmbH & Co.Produktions KG од Weimar, Германија. Секоја таблета содржи мала количина на два различни хормони: ципротерон ацетат (прогестоген со антиандрогени карактеристики) и етинил естрадиол (естроген). Заради малата количина на хормони Диане 35 се смета за ниско-дозирана хормонска контрацепција. На слика 7 е прикажана хемиската

формула на ципротерон ацетатот, а на слика 8 хемиската формула на етинил естрадиол.



Слика 7. Ципротерон ацетат

Figure 7. Cyproterone acetate



Слика 8. Етинил естрадиол

Figure 8. Ethinylestradiol

Таблетите се примаат во временски период од шест месеци редовно, без прескокнување или пауза. Со терапијата се почнува на првиот ден од циклусот односно првиот ден од менструацијата. Дозирањето е по една таблетка дневно во приближно исто време.

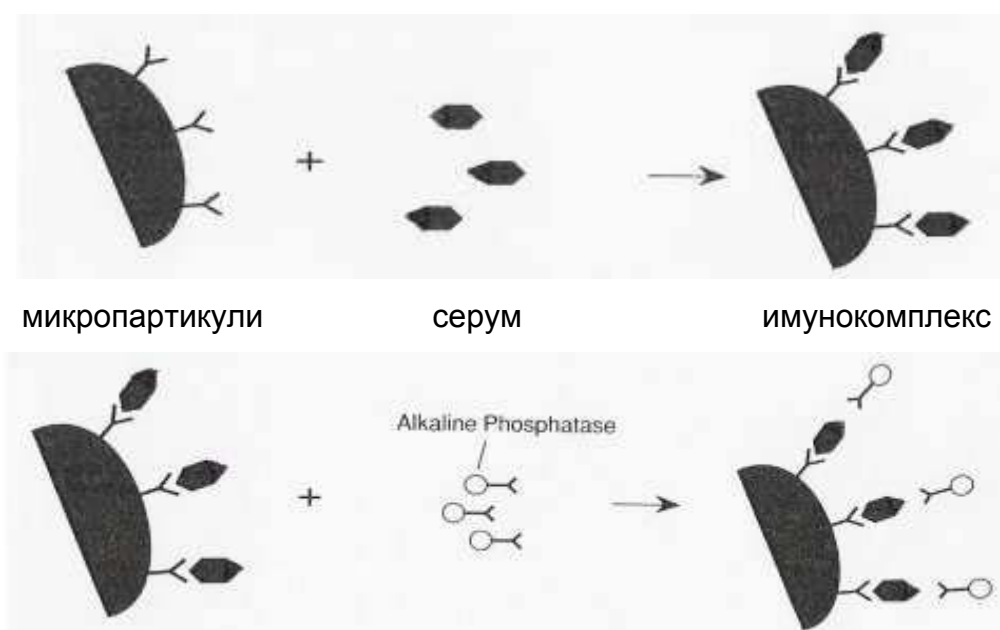
Во истражувањето е земена и контролна група од 30 здрави испитанички, со нормални вредности за LH, FSH и пролактин и со нормален ултразвучен наод. Оваа група служи како референтна група за споредба со пациентките со PCOS. Сите пациентки и испитанички се во старосна граница од 20 до 40 години.

После 6 месеци од терапијата на контролно испитување дошле 24 пациентки кои редовно и правилно ја примале терапијата. Анализите се прават повторно на третиот ден од циклусот. При анамнезата пациентките даваат податоци за нормализиран и редовен менструален циклус, негативните

симптоми од клиничката слика се намалени, а некои од симптомите како акантозис нигриканс, алопецијата и акните се исчезнати.

4.1 Имунофлуоресцентна техника за одредување на репродуктивните хормони

Хормоналните анализи кои се користат во специјалистичкиот труд се работени на AxSYM автоматски имуноанализатор произведен од компанијата Abbott USA. Техниката која што ја користи овој анализатор е MEIA (Microparticle Enzyme Immunoassay). Основата на оваа техника се состои во постоењето на специфична реакција помеѓу антиген и антитело – имунолошка реакција при што се добива антиген-антитело комплекс. Понатаму на овој комплекс се додава посебен супстрат при што се формира флуоресцентен продукт кој се мери со специјалните оптички сензори на имуноанализаторот.



Слика 9. MEIA техника

Figure 9. MEIA technique

За одредување на репродуктивните хормони се користи свеж серум или плазма со хепарин или EDTA како коагуланс. За оптимални резултати во серумот не треба да има еритроцити, фибрински нишки или било какви честички. Ако не се работи веднаш, серумот може да се замрзне на температура од -10°C . Понатаму, од добиениот серум се пипетира одредена количина на репрезентативен примерок за анализа во посебни кивети, при што

примерокот треба да биде бистар и чист. При пипетирањето треба да избегнува создавање на меурчиња бидејќи пречат при самата анализа, при што во иглата може да навлезе воздух при пипетирањето и анализата нема да биде валидна и точна.



Слика 10. Реакциска ќелија и кивета

Figure 10. Reaction Vessel (RV) and cell

Реагенсите стигнуваат во вид на затворени китови со посебен сериски број и рок на употреба. Калибраторите кои се користат се стандардни калибратори. Стандардната калибрација се врши со 6 калибратори со познати концентрации, од нула па сè до калибратор со највисока концентрација. Калибраторите исто така стигнуваат како готови серуми кои се произведени по препорака од Светската Здравствена Организација.

AxSYM анализаторот претставува затворен систем во кој анализата се врши во временски и редоследно точно определени чекори. Анализата се врши во два дела, меѓусебно поврзани: центар за пипетирање и центар за процесирање. Примерокот се пипетира рачно во посебни реакциски ќелии и после стартувањето на анализаторот тој самиот го пипетира реагенсот во различни бунарчиња на реакциската ќелија. Понатаму, ваквата реакциска ќелија се транспортира автоматски во центарот за процесирање каде што се инкубира во одреден временски период. Ова време на инкубација е различно за различен вид анализи. При инкубацијата, бараниот хормон од примерокот се врзува за специфичното антитело формирајќи антиген-антитело комплекс. После инкубацијата одредено количество од реакциската смеса се трансферира на посебни матрикс ќелии составени од стаклена волна. Микропартикулите од смесата се врзуваат иреверзибилно за стаклената волна на матрикс ќелиите. Во следниот чекор матрикс ќелиите се подложени на перење при што се отстрануваат неврзаните честички. На крајот посебен супстрат, 4-метилумбелиферил фосфат се додава на матрикс ќелиите при што како краен продукт се добива флуоросцентно соединение кое се мери со

софистицираните оптички сензори на овој анализатор. Концентрацијата на добиеното соединение е правопрпорционална со концентрацијата на бараниот аналит. На слика 11 е прикажан Abbott AxSYM имуноанализаторот.



Слика 11. Abbott AxSYM имуноанализатор

Figure 11. Abbott AxSYM immunoanalyser

На атомско и молекуларно ниво, принципот на оваа метода се состои во побудување на атомите и молекулите на добиеното соединение, при што електроните преминуваат од пониско во повисоко енергетско ниво апсорбирајќи енергија. При враќањето, електроните не се враќаат во основното енергетско ниво, туку застануваат некаде помеѓу двете енергетски нивоа и при тоа емитураат одредена енергија во вид на светлина која може да се детектира со најразлични детектори. Ова е основата на флуоросценцијата, техника која има огромна примена во биохемиските лаборатории.

5. РЕЗУЛТАТИ

Во табела 4 е прикажана контролната група на испитанички, со нормални вредности за нивото на LH, FSH и пролактин изразени во соодветните мерни единици.

Табела 4. Контролна група на здрави испитанички

Table 4. Control group of healthy volunteers

број	LH (mIU/ml)	FSH (mIU/ml)	PROLACTIN (ng/ml)
1.	5,35	4,41	13,94
2.	4,66	6,81	12,11
3.	4,38	5,14	15,74
4.	5,72	6,19	10,73
5.	2,04	5,87	14,96
6.	4,40	7,71	26,90
7.	2,34	4,33	19,93
8.	1,34	1,68	16,09
9.	5,35	7,66	10,30
10.	5,93	5,52	9,40
11.	4,70	6,67	21,00
12.	3,82	4,42	19,61
13.	5,34	5,37	7,87
14.	4,12	4,87	10,90
15.	4,47	4,19	7,54
16.	5,81	4,13	23,05
17.	5,55	6,49	12,30
18.	2,59	4,28	14,99
19.	5,90	4,80	12,20
20.	1,38	2,76	29,11
21.	2,78	4,47	8,42
22.	4,69	4,26	12,69
23.	6,46	6,93	14,81
24.	7,47	7,78	20,17
25.	3,85	5,82	20,72

26.	5,25	6,07	17,63
27.	4,13	3,97	10,72
28.	2,29	4,57	6,93
29.	3,24	4,83	10,09
30.	2,41	2,56	14,51

Во табела 5 се наоѓаат вредностите за LH, FSH и пролактин кај пациентки кај кои врз основа на овие добиени резултати како и врз основа на клиничката слика и ултразвучниот наод е утврдена болеста синдром на полицистични јајници.

Табела 5. Пациентки со синдром на полицистични јајници (PCOS)

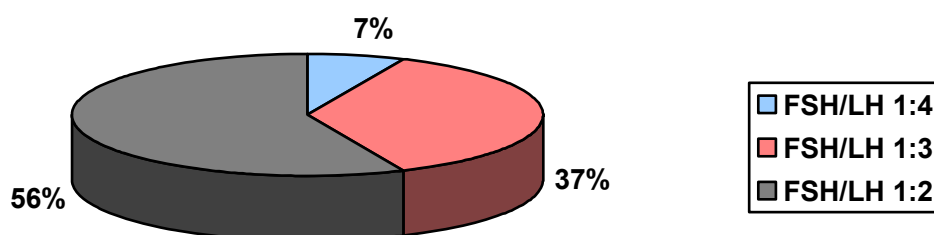
Table 5. Patients with Polycystic ovary syndrome (PCOS)

број	LH (mIU/ml)	FSH (mIU/ml)	PROLACTIN (ng/ml)
1.	17,92	5,28	15,99
2.	9,03	3,39	33,23 *
3.	8,75	2,32	6,44
4.	8,67	4,71	12,20
5.	28,98	10,11	20,89
6.	13,29	4,20	15,91
7.	25,60	12,12	14,92
8.	13,89	6,18	15,72
9.	14,00	7,20	15,57
10.	22,02	6,40	8,20
11.	12,89	5,78	34,77 *
12.	9,81	4,90	9,90
13.	12,95	6,81	9,62
14.	9,29	4,16	11,32
15.	10,42	3,13	41,79 *
16.	9,22	4,69	7,18
17.	10,66	4,32	34,24 *
18.	9,84	4,33	6,30
19.	12,65	5,21	20,82

20.	10,38	3,95	10,77
21.	15,72	6,93	13,65
22.	17,32	7,85	31,55
23.	14,39	5,47	15,70
24.	40,08	26,65	38,77 *
25.	25,58	8,36	16,44
26.	23,37	5,53	31,57 *
27.	8,53	4,07	47,89 *
28.	10,45	5,08	14,26
29.	19,76	7,41	30,91 *
30.	12,90	4,91	35,42 *

Од податоците во табела 5 може да се види дека вредностите за концентрациите на лутеинизирачкиот хормон (LH) се значително поголеми во однос на вредностите за концентрациите на фоликулостимулирачкиот хормон (FSH). Овие вредности се дадени за фоликуларната фаза од циклусот т.е на третиот ден од менструацијата. Соодносот меѓу FSH и LH во оваа фаза треба да биде околу 1 : 1. Од табелата може да се види дека кај две пациентки соодносот на концентрациите на FSH и LH е околу 1 : 4. Кај 11 пациентки соодносот помеѓу FSH и LH е околу 1 : 3, односно концентрацијата на LH е трикратно поголема од концентрацијата на FSH. Кај 17 пациентки овој сооднос е околу 1 : 2, односно концентрацијата на LH е двојно поголема од концентрацијата на FSH. Треба да се напомене фактот дека колку е поголем овој сооднос, толку симптомите се поизразени и клиничката слика е подраматична. На слика 10 графички е прикажана процентуалната застапеност на пациентките со различен сооднос на FSH и LH. Кај 6,66% (~7%) соодносот на FSH и LH изнесува 1 : 4 (сино обоениот дел), 36,66% (~37%) од пациентките имаат сооднос 1 : 3 (розево обоениот дел) и кај 56,66% од пациентките имаме сооднос на FSH и LH од 1 : 2 (сивиот дел од графиконот).

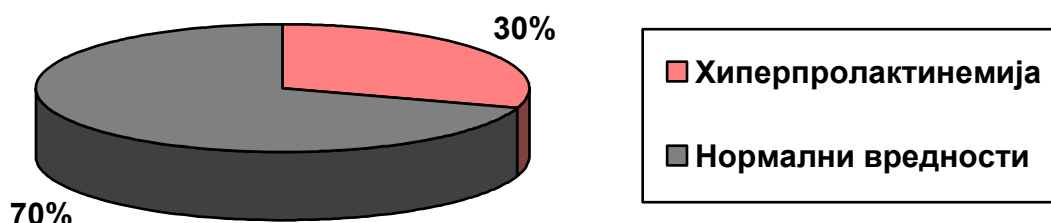
* Покачено ниво на пролактин



Слика 12. Процентуална застапеност на соодносот FSH /LH

Figure 12. Percentage frequency of FSH /LH ratio

Од табела 5 може да се воочи дека од 30 пациентки, кај 9 е покачено нивото на пролактин (хиперпролактинемија) над референтната вредност. Тие претставуваат 30% од вкупниот број на пациенти или приближно една третина. На слика 11 графички е прикажана процентуалната застапеност на пациентките со хиперпролактинемија при PCOS.



Слика 13. Процентуална застапеност на хиперпролактинемијата при PCOS

Figure 13. Percentage frequency of Hyperprolactinemia at PCOS

Шест месеци после редовно и правилно примање на терапијата од тие 30 пациентки, 24 доаѓаат на контролна анализа, при што од добиените резултати се потврдува успешноста на терапијата. Анализата повторно се прави на третиот ден од циклусот, во фоликуларната фаза. Утврдено е дека само кај две пациентки од овие 24 терапијата не помогнала и симптомите останале присутни. Во табела 6 се наоѓаат вредностите на концентрациите на FSH, LH и пролактинот кај пациентките со PCOS пред и после терапијата.

Табела 6. Пациентки со PCOS пред и после терапијата

Table 6. Patients with PCOS before and after therapy

број	LH (mIU/ml)		FSH (mIU/ml)		PROLACTIN (ng/ml)	
	Пред терапија	По терапија	Пред терапија	По терапија	Пред терапија	По терапија
1.	17,92	8,31	5,28	5,60	15,99	13,63
2.	9,03	5,93	3,39	4,01	33,23	29,61
3.	8,75	4,92	2,32	3,15	6,44	9,53
4.	8,67	5,33	4,71	4,52	12,20	16,10
5.	28,98	15,69	10,11	9,59	20,89	19,27
6.	13,29	7,11	4,20	4,51	15,91	14,32
7.	25,60	13,63	12,12	10,80	14,92	16,31
8.	13,89	8,21	6,18	6,31	15,72	12,33
9.	14,00	8,91	7,20	7,13	15,57	13,20
10.	22,02	9,54	6,40	6,20	8,20	10,12
11.	12,89	7,12	5,78	5,92	34,77	21,30
12.	9,81	6,29	4,90	4,16	9,90	8,39
13.	12,95	6,93	6,81	5,91	9,62	8,70
14.	9,29	5,21	4,16	4,90	11,32	10,82
15.	10,42	6,78	3,13	4,76	41,79	35,29
16.	9,22	6,55	4,69	5,10	7,18	13,22
17.	10,66	7,11	4,32	5,87	34,24	24,12
18.	9,84	5,96	4,33	4,65	6,30	7,92
19.	12,65	7,21	5,21	5,82	20,82	12,19
20.	10,38	5,96	3,95	4,28	10,77	9,65
21.	15,72	8,31	6,93	7,01	13,65	12,23
22.	17,32	9,58	7,85	6,92	31,55	27,90
23.	14,39	15,22	5,47	6,17	15,70	16,35
24.	40,08	37,55	26,65	19,96	38,77	28,74

Од табелата веднаш се забележува дека концентрациите на LH се намалени и соодносот FSH /LH е приближно 1.

5.1 Статистичка обработка на резултатите

Добиените вредности за параметрите од контролната група и пациентките со PCOS пред терапија и после терапијата статистички се обработуваат со цел да се направи споредба меѓу нив, а со тоа да се утврди успешноста на терапијата. Тоа се постигнува преку средната вредност \bar{x} , стандардната девијација σ и студентовиот T.TEST, односно статистичката сигнификантност (значајност).

Средната вредност е основа на статистичката обработка на податоците и преку неа понатаму се пресметуваат многу други параметри. Средната вредност се пресметува по формулата

$$\bar{x} = \frac{\sum x}{N}, \text{ каде што } x \text{ е поединечна вредност, а } N \text{ е бројот на испитаници.}$$

Стандардната девијација или стандардно отстапување е проста мерка за променливоста или дисперзијата во групата на податоци. Малото стандардно отстапување упатува на тоа дека сите елементи од групата податоци се многу блиску до средната вредност, додека големото стандардно отстапување упатува на тоа дека групата е широка, со широк опсег на вредности. Стандардната девијација всушност се применува за да се измери довербата во статистичките заклучоци. Се пресметува според формулата

$$\sigma = \sqrt{\frac{\sum (x - \bar{x})^2}{N - 1}}.$$

Статистичката сигнификантност е величина, при што резултатот е статистички сигнификантен ако е мала веројатноста да се добил случајно. Статистичката сигнификантност ја вовел и применил англискиот статистичар, биолог и генетичар Роналд Фишер (1890-1962). Се изразува преку **p** вредноста при што граничните вредности се следните:

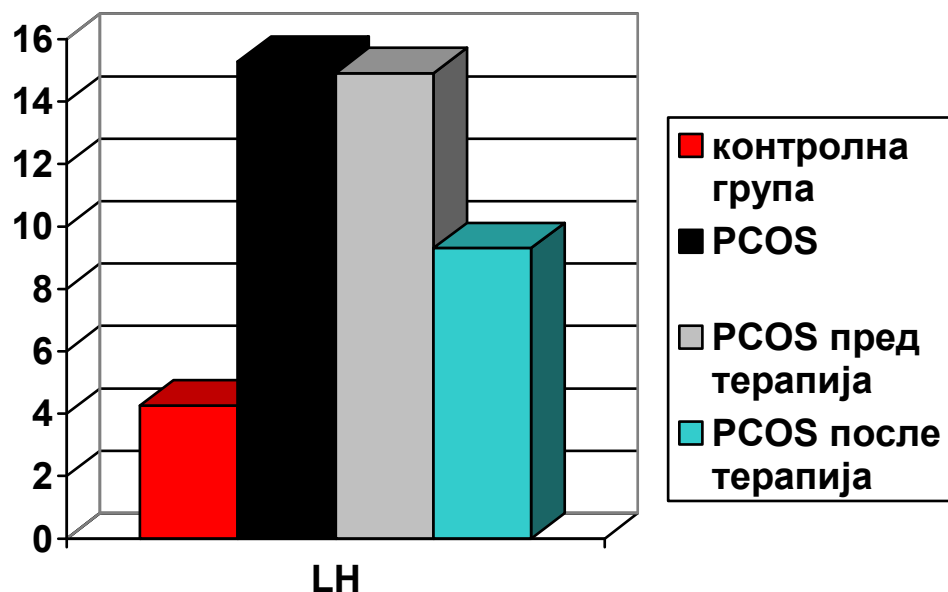
- $p > 0,05$ – несигнификантно,
- $p < 0,05$ – сигнификантно,
- $p < 0,025$ – сигнификантно,
- $p < 0,01$ – високо статистички сигнификантно,
- $p < 0,001$ – високо статистички сигнификантно.

Од добиените резултати од истражувањето преку статистичката обработка на податоците утврдено е дека средната вредност на LH кај контролната група изнесува $4,26 \pm 1,57 \text{ mIU/ml}$. Средната вредност за истиот параметар кај пациентките со PCOS изнесува $15,28 \pm 7,39 \text{ mIU/ml}$. Средната вредност на LH е одредена и за пациентките со PCOS кои дошле после терапијата на контролна анализа и таа кај нив пред терапијата изнесува $14,91 \pm 7,40 \text{ mIU/ml}$. Средната вредност за истите пациентки после терапијата изнесува $9,31 \pm 6,69 \text{ mIU/ml}$ што значи дека имаме опаѓање на вредноста на LH за 38%. Разликата помеѓу средната вредност на LH пред терапија и после терапијата кај пациенти со PCOS е високо статистички сигнификантна ($p < 0,001$). Сите овие податоци се прикажани во табела 7 и графички на слика 12.

Табела 7. Статистичка обработка на податоците за LH

Table. 7. Statistical processing for LH data

LH	контролна група	PCOS	PCOS пред терапија кои дошле на контрола	PCOS после терапија од 6 месеци
средна вредност \bar{x} (mIU/ml)	4,26	15,28	14,91	9,31
стандардна девијација σ	1,57	7,39	7,40	6,69



Слика 14. Графичко прикажување на податоците за LH

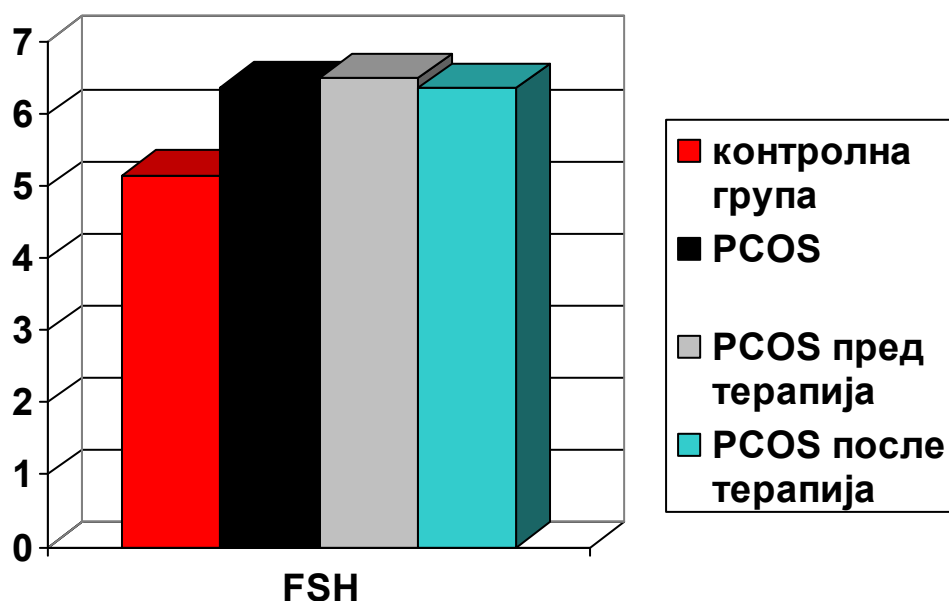
Figure 14. Graphic presentation of data for LH

За FSH кај контролната група добиена е средна вредност од $5,15 \pm 1,50 \text{ mIU/ml}$. Кај пациентките со PCOS средната вредност на FSH изнесува $6,38 \pm 4,35 \text{ mIU/ml}$. На контролна анализа дошле 24 пациентки кај кои средната вредност на FSH пред аплицирање на терапијата изнесувала $6,50 \pm 4,71 \text{ mIU/ml}$, а после терапија таа вредност изнесува $6,36 \pm 3,37 \text{ mIU/ml}$. Утврдено е опаѓање на вредноста на FSH за 2%. Од добиените статистички калкулации може да се заклучи дека разликата помеѓу средната вредност за FSH пред терапија и после терапијата кај пациентите со PCOS не е статистички сигнификантна ($p > 0,05$). Во табела 8 се прикажани добиените податоци за FSH, а на слика 13 истите се прикажани графички.

Табела 8. Статистичка обработка на податоците за FSH

Table 8. Statistical processing for FSH data

FSH	контролна група	PCOS	PCOS пред терапија кои дошле на контрола	PCOS после терапија од 6 месеци
средна вредност \bar{x} (mIU/ml)	5,15	6,38	6,50	6,36
стандардна девијација σ	1,50	4,35	4,71	3,37



Слика 15. Графичко прикажување на податоците за FSH

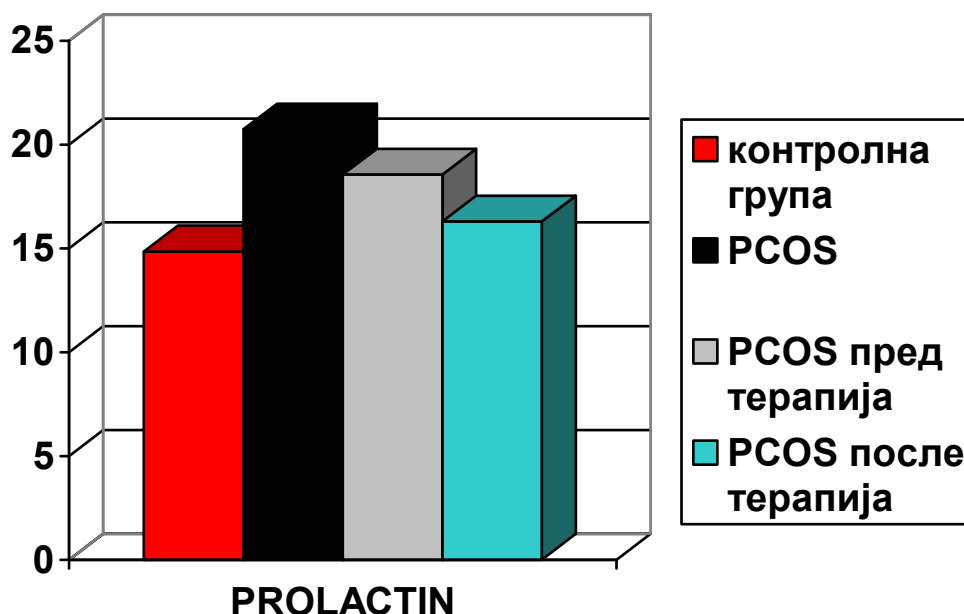
Figure 15. Graphic presentation of data for FSH

Средната вредност на PROLACTIN кај контролната група пациентки изнесува $14,85 \pm 5,66 \text{ mIU/ml}$, а кај сите пациентки со PCOS средната вредност е $20,73 \pm 11,92 \text{ mIU/ml}$. За пациентките со PCOS кои дошле на контролна анализа, пред ординираната терапија средната вредност за PROLACTIN изнесувала $18,56 \pm 10,74 \text{ mIU/ml}$, а после терапијата таа вредност се намалила и изнесува $16,30 \pm 7,66 \text{ mIU/ml}$. Забележано е опаѓање на вредноста на PROLACTIN за 12%. Разликата помеѓу средната вредност на PROLACTIN пред терапија и после терапија кај пациентите со PCOS е статистички сигнификантна ($p < 0,05$). Овие податоци се прегледно прикажани во табела 9 и графички на слика 14.

Табела 9. Статистичка обработка на податоците за PROLACTIN

Table 9. Statistical processing for PROLACTIN data

PROLACTIN	контролна група	PCOS	PCOS пред терапија кои дошле на контрола	PCOS после терапија од 6 месеци
средна вредност \bar{x} (mIU/ml)	14,85	20, 73	18,56	16,30
стандардна девијација σ	5,66	11,92	10,74	7,66



Слика 16. Графичко прикажување на податоците за PROLACTIN

Figure 16. Graphic display of data for PROLACTIN

5.2 Резултати од внатрешната контрола на квалитет на одредуваните параметри

Анализите кои се работат во лабораториите и издадените резултати од истите треба секојдневно да се контролираат. Секоја лабораторија треба да се стреми кон што е можно поквалитетна работа и кон издавање на навремени, прецизни и пред сè точни резултати. Токму поради тоа во секоја лабораторија се врши контрола на квалитетот на работата и добиените резултати. Контролата на квалитетот на работата во лабораториите може да биде внатрешна и надворешна.

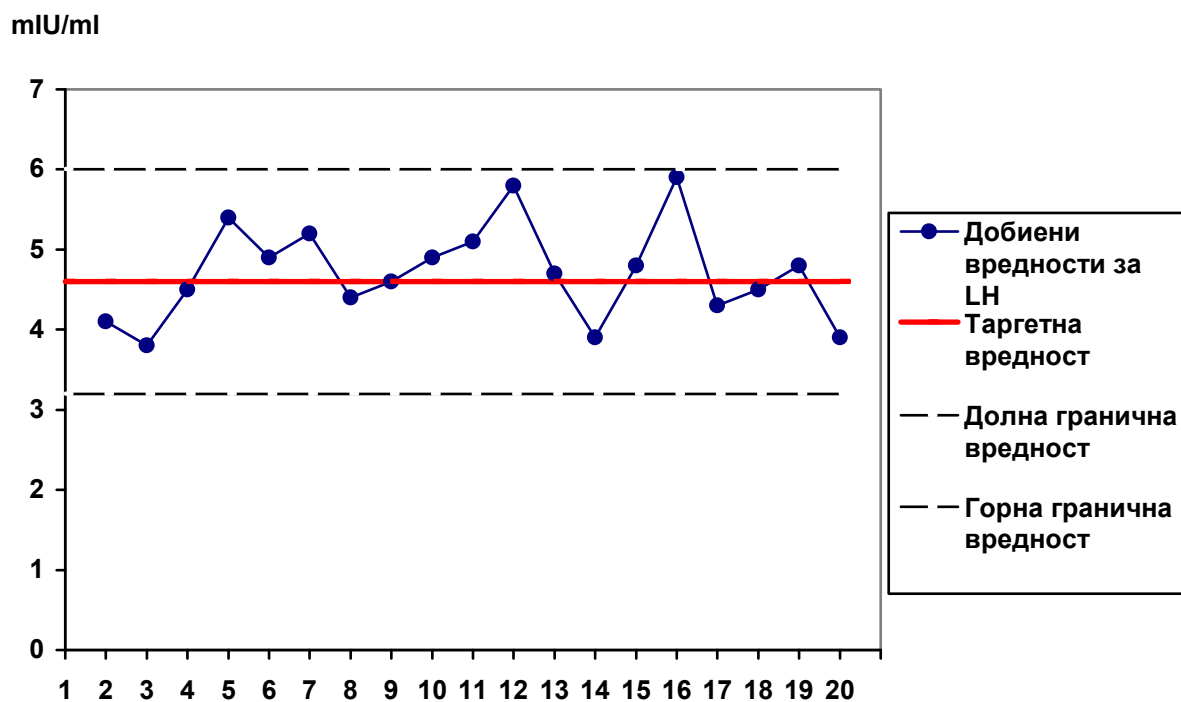
Во нашата лабораторија внатрешната контрола на квалитетот се врши секојдневно преку испитување на контролни серуми со познати концентрации кои стигнуваат во лиофилизирана форма. Исто како при ракувањето со примероците за анализа, и со контролните серуми треба да се ракува внимателно бидејќи тоа може да влијае врз точноста на контролата. Посебно треба да се внимава при отворањето на лиофилизираниот серум да не се расее дел од него или пак да не се изврши негово механичко загадување. Внатрешната контрола се спроведува на тој начин што секојдневно заедно со примероците за анализа се изработува и контролниот серум. Концентрацијата

на контролниот серум е точно позната, а даден е и ранг на дозволени отстапувања на добиените вредности. Има три нивоа на концентрации на контролните серуми и тоа ниска контрола (LEVEL 1) кадешто има ниска концентрација на параметрите, средна контрола со средна концентрација (LEVEL 2) и висока контрола со највисока концентрација (LEVEL 3). Ако вредностите кои сме ги добиле не се во дозволениот ранг, во тој случај контролата ни укажува на некаква грешка. Грешката може да биде од најразлична природа: грешка во земањето на примерокот, пипетирањето, па сè до грешки во калибрацијата и технички проблеми на апаратот. Сè додека не се поправат грешките, резултатите не се издаваат.



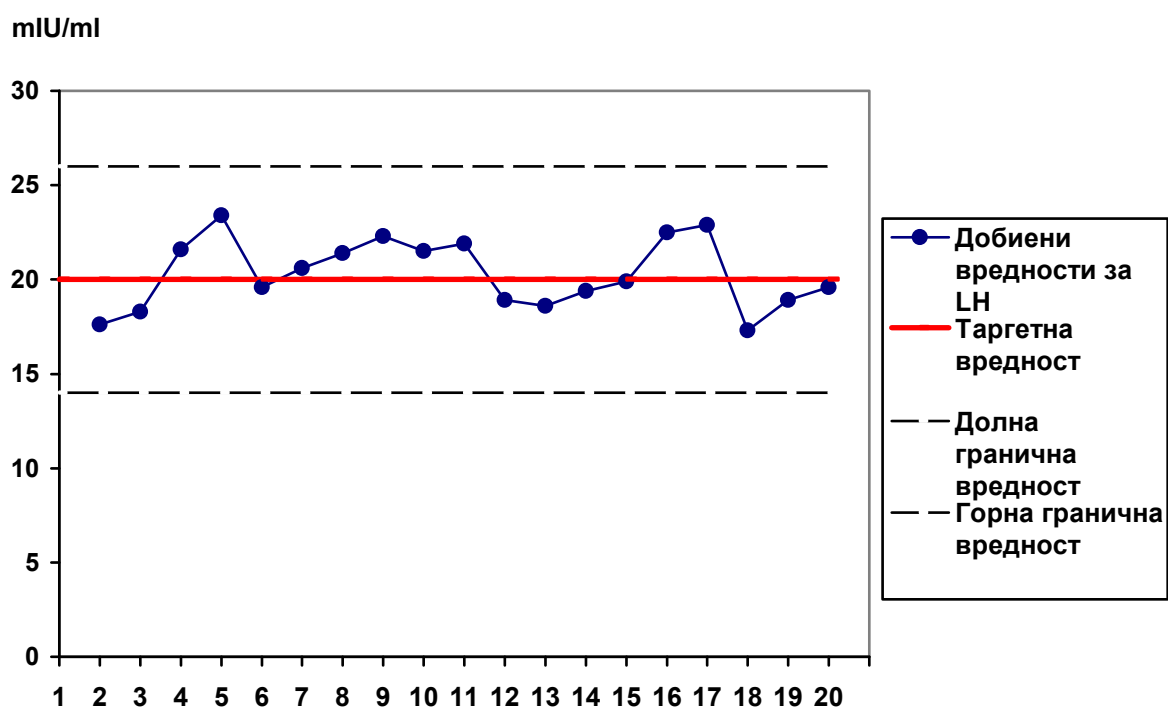
Слика 17. Серуми за внатрешна контрола
Figure 17. Sera for internal quality control

Во графицие подолу се прикажани резултатите од внатрешната контрола на квалитетот во нашата лабораторија за методите кои се искористени во овој труд.



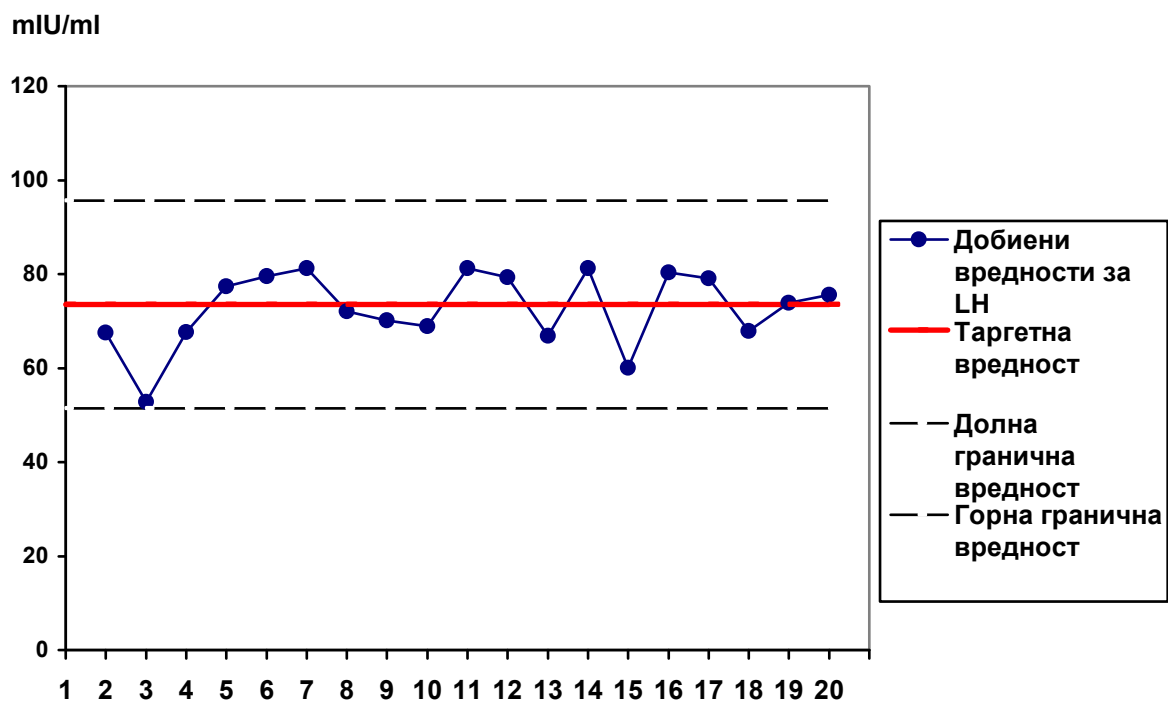
Слика 18. Ниска контрола за LH (LEVEL 1)

Figure 18. Low control for LH (LEVEL 1)



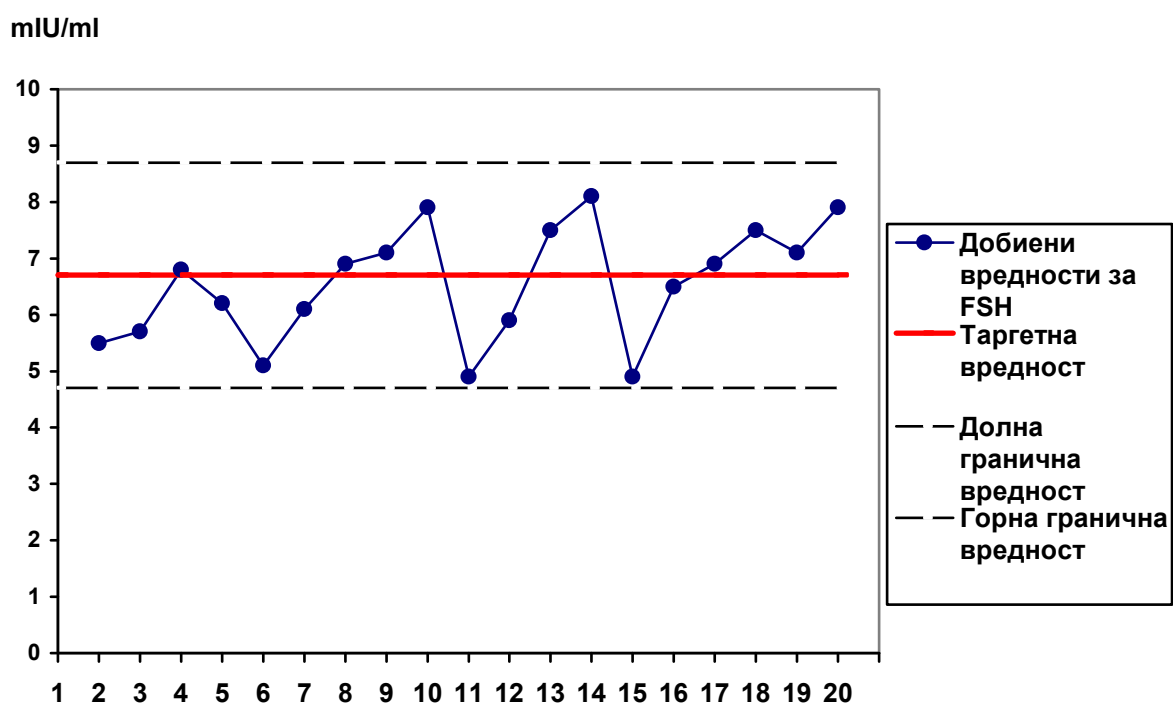
Слика 19. Средна контрола за LH (LEVEL 2)

Figure 19. Medium control for LH (LEVEL 2)



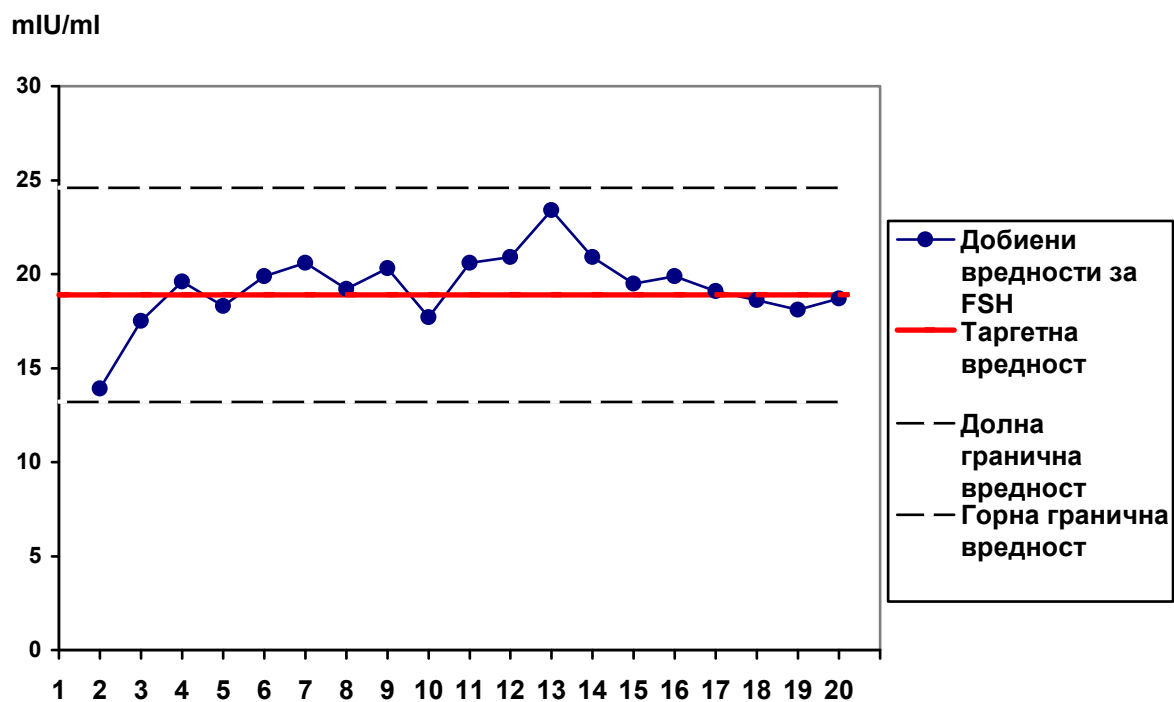
Слика 20. Висока контрола за LH (LEVEL 3)

Figure 20. High control for LH (LEVEL 3)



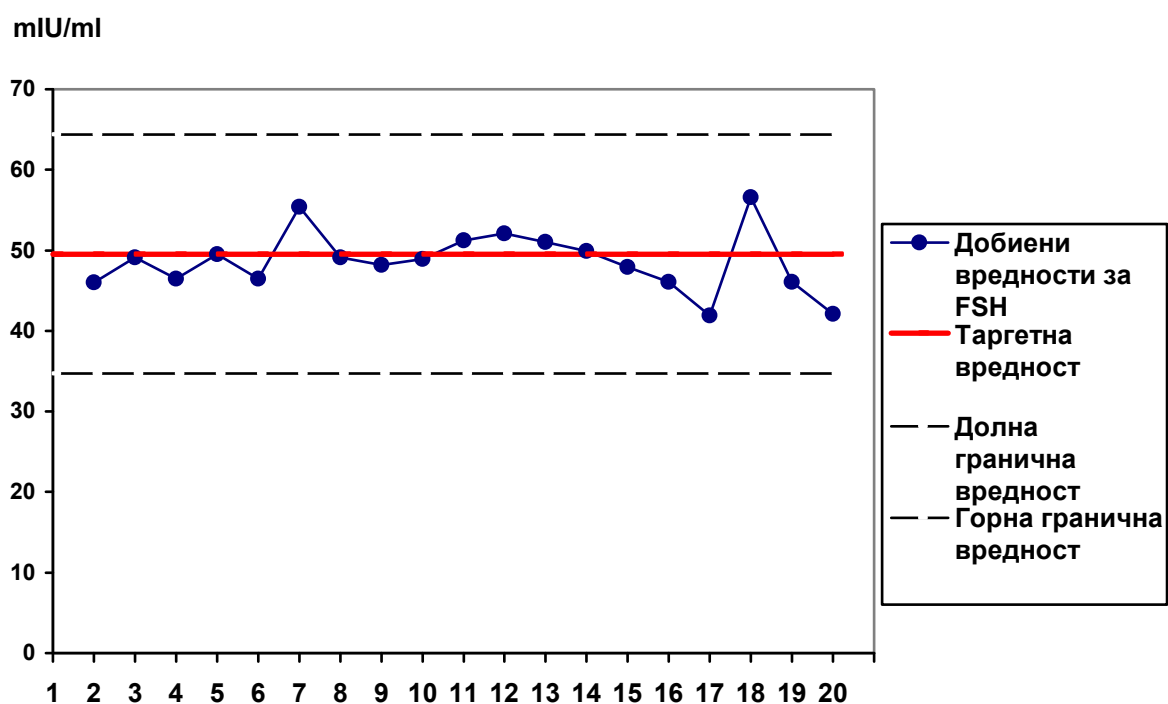
Слика 21. Ниска контрола за FSH (LEVEL 1)

Figure 21. Low control for FSH (LEVEL 1)



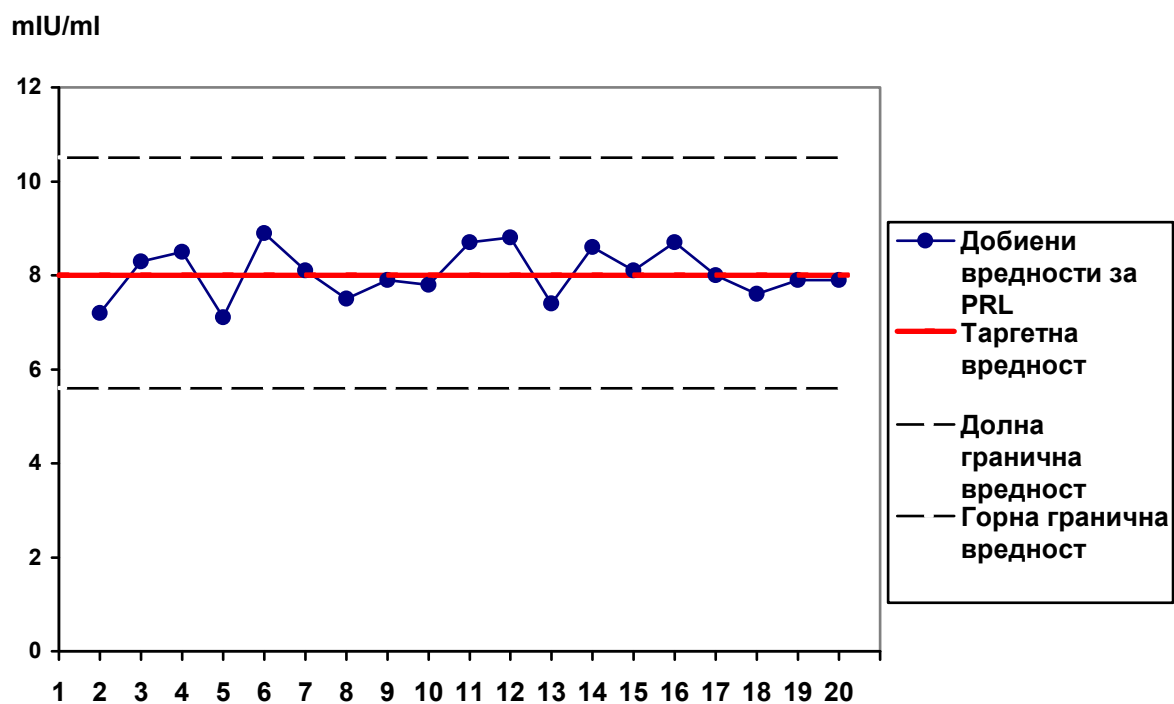
Слика 22. Средна контрола за FSH (LEVEL 2)

Figure 22. Medium control for FSH (LEVEL 2)



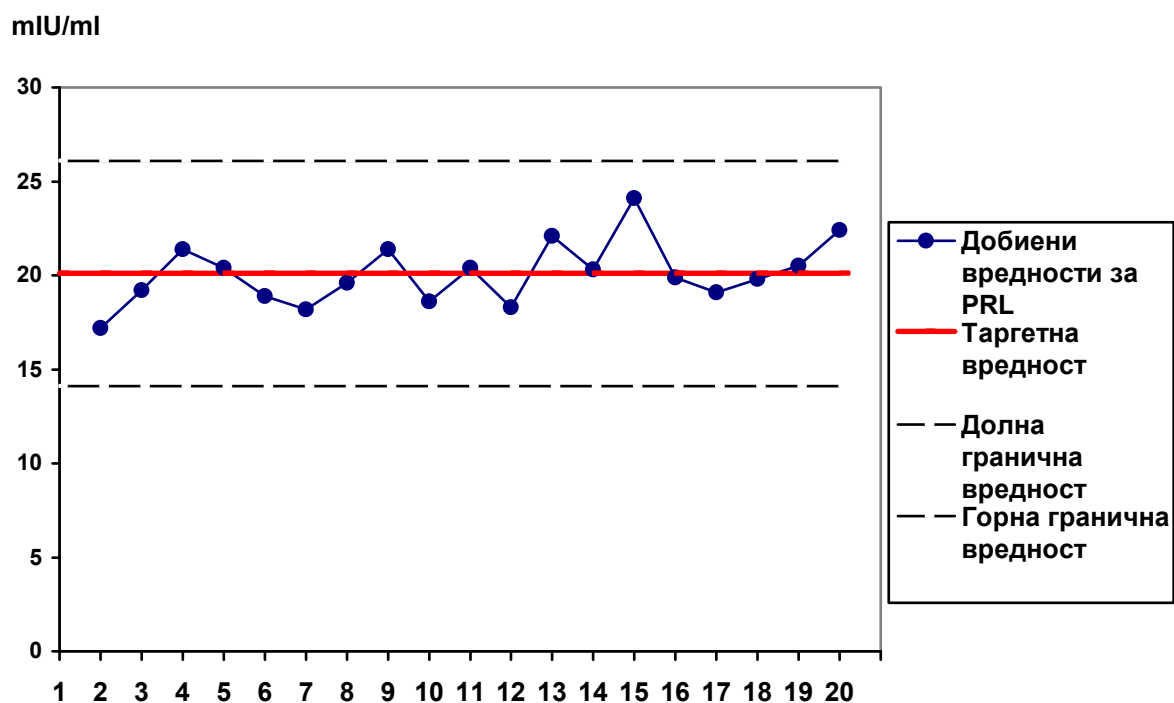
Слика 23. Висока контрола за FSH (LEVEL 3)

Figure 23. High control for FSH (LEVEL 3)



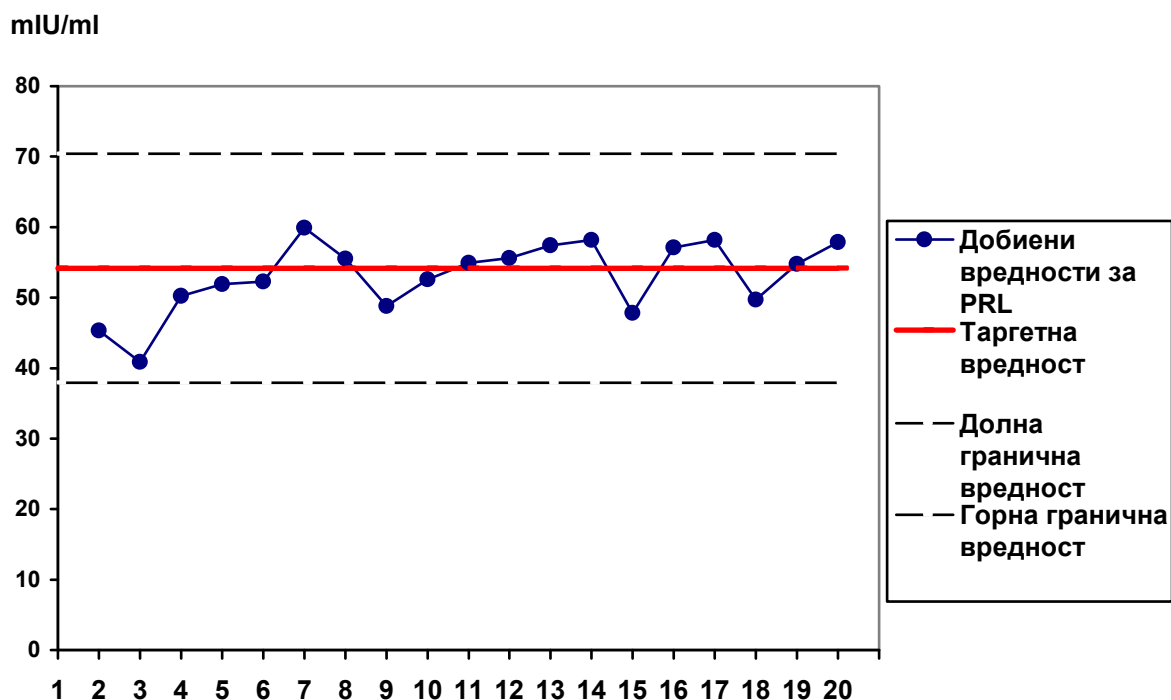
Слика 24. Ниска контрола за PROLACTIN (LEVEL 1)

Figure 24. Low control for PROLACTIN (LEVEL 1)



Слика 25. Средна контрола за PROLACTIN (LEVEL 2)

Figure 25. Medium control for PROLACTIN (LEVEL 2)



Слика 26. Висока контрола за PROLACTIN (LEVEL 3)

Figure 26. High control for PROLACTIN (LEVEL 3)

6. ДИСКУСИЈА

Репродуктивниот систем на жената е многу сложен и динамичен систем, составен од повеќе органи кои се дизајнирани за да создадат нов живот. Јајниците се дел од овој систем и тие имаат еднакво важна улога како и другите органи кои го сочинуваат. Главни физиолошки карактеристики на јајниците се: создавање и ослободување на јајце клетки и продукција на хормони - оваријални стероиди (естрадиол и прогестерон). Овие функции се интегрирани и се состојат од процеси кои циклично се менуваат. Тие процеси се: фоликуларно созревање, овулација, формирање на жолто тело и негова регресија. Во текот на овие процеси имаме и циклично менување на концентрацијата на половите хормони.

Синдромот на полицистични јајници (PCOS – Polycystic ovary syndrome) претставува пореметување, при кое во јајниците нема созревање на фоликули и не настанува овулација, туку има енормен број на примарни фоликули кои не растат и во нив не созреваат јајце клетки. Освен ановулацијата, кај пациентки со PCOS има и хормонален дисбаланс, нивото на LH е двапати повисоко во

однос на нивото на FSH, а во една третина од случаите има и покачена концентрација на PROLACTIN. Овој факт го вбројува PCOS во ендокрините заболувања. Кај жените со PCOS се јавуваат и метаболни нарушувања, како на пример инсулинска резистентност со компензаторна хиперинсулинемија, јаглехидратни и липидни нарушувања и прекумерна дебелина.

Првите симптоми на ова заболување се јавуваат најчесто во пубертетот. Пациентките најпрво ги забележуваат акните и алопецијата како најсимптоматични состојби, а потоа и хирзутизмот, акантозис нигриканс, дебелината и менструалните нарушувања. Пациентките со PCOS се соочени со стресни состојби предизвикани од ваквите симптоми кои се мошне изразени и драматични. Фактот дека PCOS не се лекува трајно со медикаментозна терапија ја прави ситуацијата уште посложена.

Дијагнозата на PCOS се поставува релативно лесно врз основа на овие симптоми. Се прават испитувања за потврда на PCOS како што се: ултразвучно иследување на јајниците, овулаторни тестови, ендометријална биопсија, биохемиски тестови и најважно од сè, следење на нивото на половите хормони - LH, FSH и PROLACTIN. Со помош на половите хормони се добива сигурна потврда за присуство на овој синдром, се следи ефектот од терапијата при лекувањето, а најважно од сè е што анализата не е инвазивна и е релативно лесна и брза за потврда на PCOS. Постојат најразлични дијагностички критериуми за PCOS, а најновите се предложени во 2003 година од страна на ESHRE-ASRM според кои доволно е присуство на најмалку два од поставените три критериуми: хиперандрогенизам, хронична ановулација и ултразвучно полицистични јајници.

PCOS се лекува симптоматски, при што основна цел е да се постигне овулација, лекување на хиперандрогенизмот и лекување на метаболниот синдром. Лекувањето може да биде медикаментозно и оперативно. За медикаментозно лекување се применуваат кортикостероиди, контрацептиви сретства, препарати кои содржат синтетски хормони – кломифен цитрат, урофолитропин (Fostimon) и сл. Овие препарати ја индуцираат овулацијата и на тој начин помагаат во постигнувањето на бременост кај пациентки со PCOS. Медикаментозната терапија е симптоматска, при што се ублажуваат симптомите, се постигнува овулација, репродуктивните хормони се стабилизираат и сл. Најсигурно лекување на PCOS се постигнува со

оперативен третман, при што се отстранува по еден дел од јајниците, се пунктираат фоликуларните цисти и се отстрануваат жолтите тела. Кај 95% од пациентките после оперативно лекување се нормализира менструалниот циклус, а кај 75% се постигнува спонтанa овулација и бременост.

PCOS е сложено заболување пред сè поради комплицираната и сеуште неразјаснета докрај патогенеза и етиологија. Постојат голем број теории кои се обидуваат на некој начин да ја објаснат патогенезата на овој синдром: маханичка, воспалително-токсична, теорија на циркулаторни пореметувања, ендокрина, ензимска, генетска и антенатална. Овие теории се разликуваат според пристапот на разгледување на синдромот.

Во овој труд се испитувани репродуктивните хормони LH, FSH и PROLACTIN и врз основа на нивните концентрации, во комбинација со клиничката слика и ултразвучниот наод, кај пациентките е дијагностициран PCOS. Анализите се вршени на висококвалитетна опрема, во стандардизирани услови и со прецизни контроли. Лекувањето е подеднакво кај сите, со цел да се види ефектот на една иста терапија која се смета за ефикасна, кај различни индивидуи. Добиените резултати се статистички обработени при што се добиени следните резултати: вредноста на концентрацијата на LH опаднала за 38%, на FSH за 2%, а на PROLACTIN за 12%. Овие податоци го потврдуваат ефектот на терапијата и успешноста на ова истражување.

7. ЗАКЛУЧОК

Синдромот на полицистични јајници е релативно честа патологија во медицинската практика и може да се разгледува од повеќе аспекти и да биде предмет на истражување на повеќе гранки на медицината. Се јавува кај приближно 5 -14% од жените во репродуктивниот период и најчесто започнува несимптоматично за подоцна да се јават драматични симптоми. Овој синдром е сериозен проблем за женската популација во репродуктивна смисла. Од 30 пациентки со PCOS опфатени во ова истражување, 18 се со проблем инфертилитет предизвикан од полицистични јајници, што претставува 60% од вкупниот број на пациентки. Останатите 40% доаѓаат поради козметички проблеми, акни или пак метаболни пореметувања. Во светот постојат повеќе здруженија кои имаат за цел олеснување и разбирање на синдромот на полицистични јајници, како и најефикасно лекување на истиот.

8. ДОДАТОК

Како прилог е прикажана табелата за внатрешна контрола на квалитетот, оригиналните протоколи од користените реагенси за изработката на анализите во истражувањето, како и фотографии од ултразвук од полицистични јајници на некои од пациентките.

BIO-RAD
Abbott Immunoassay-MCC (Liquid)
Levels 1, 2 and 3

REF 6E20-10 Trilevel 12 x 5 mL

CE 0197

IVD For In Vitro Diagnostic Use

Consult Instructions for Use

EXP 2010-12-31

LOT 95320

Level 1 95321
 Level 2 95322
 Level 3 95323

CAUTION!
Improvements have been made to this product beginning with lot no. 95260 and beyond. Please verify changes to analyte levels and stability claims.

ACHTUNG!
An diesem Produkt wurden beginnend mit Charge 95260 Verbesserungen eingeführt. Überprüfen Sie bitte die Änderungen bezüglich der Analytkonzentrationen und Stabilitätsangaben.

ATTENTION!
A partir du lot n° 95260 et des lots suivants, des améliorations ont été apportées à ce produit. Vérifier les changements concernant les concentrations des analytes et les garanties de stabilité.

ATTENZIONE!
A partire dal lotto n. 95260 di questo prodotto sono stati apportati dei miglioramenti. Controllare le modifiche relative ai livelli degli analiti e alle dichiarazioni di stabilità.

ADVERTENCIA!
En este producto se han introducido mejoras desde el número de lote 95260 en adelante. Compruebe los cambios en los niveles de analitos y las garantías de estabilidad.

ATENÇÃO!
Este produto sofreu melhorias a partir do lote nº 95260. Verifique as alterações nos níveis dos analitos e nas afirmações de estabilidade.

OBS!
Förbättringar av denna produkt har gjorts, vilka gäller från och med batch nr. 95260. Vi ber er därför att verifiera förändringar av analytnivåer samt hållbarheten.

FORSIGTIG!
Der er foretaget forbedringer af dette produkt fra og med lot nr. 95260. De bedes verificere ændringer af analytniveauer og oplysninger om holdbarhed.

GLOSSARY	GLOSSAR	GLOSSAIRE	GLOSSARIO	GLOSARIO	GLOSSÁRIO	ORDLISTA	ORDLISTE
ANALYTES	ANALYTE	ANALYTES	ANALITI	ANALITOS	ANALITOS	ANALYTER	ANALYTTER
Acetaminophen	Acetaminofen	Acétaminofène	Acetaminofene	Acetaminofen	Acetaminofen	Acetaminofen	Acetaminofen
Alpha-fetoprotein (AFP)	Alpha-fetoprotein (AFP)	Alpha-fetoprotéine (AFP)	Alfa-fetoproteina (AFP)	Alfa-fetoproteina	Alfa-fetoproteína (AFP)	Alfa-fetoprotein (AFP)	Alfa-fetoprotein (AFP)
Amikacin	Amikacin	Amikacine	Amikacina	Amikacina	Amikacina	Amikacin	Amikacin
Carbamazepine	Carbamazepine	Carbamazépine	Carbamazepina	Carbamazepina	Carbamazepina	Carbamazepine	Carbamazepine
Carbamazepine, free	Carbamazepine, free	Carbamazépine, libre	Carbamazepina, libre	Carbamazepina, libre	Carbamazepina, livre	Carbamazepine, free	Carbamazepine, free
Carcinoembryonic Antigen (CEA)	Carcinoembryonic Antigen (CEA)	Carcinoembryonales Antigen (CEA)	Antigene carcinoembrionico (CEA)	CEA (Antígeno carcinoembrionario)	CEA (Antígeno carcinoembrionario)	Carcinoembryonal antigen (CEA)	Carcinoembryonal antigen (CEA)
CK-MB	CK-MB	CK-MB	CK-MB	CK-MB	CK-MB	CK-MB	CK-MB
Cortisol	Cortisol	Cortisol	Cortisol	Cortisol	Cortisol	Cortisol	Cortisol
Dehydroepiandrosterone (DHEA) Sulfate	DHEA-Sulfate	Sulfate de DHEA	DHEA Sulfato	DHEA Sulfato	Sulfato de DHEA	DHEA-sulfate	DHEA-sulfate
Digoxin	Digoxin	Digoxine	Digoxina	Digoxina	Digoxina	Digoxin	Digoxin
Disopyramide	Disopyramide	Disopyramide	Disopyramide	Disopyramide	Disopyramide	Disopyramid	Disopyramid
Ethinol	Ethinol	Ethinol	Ethinol	Ethinol	Ethinol	Ethinol	Ethinol
Ethinol, Total (1)	Ethinol, Total (1)	Ethinol, total (1)	Ethinol, total (1)	Ethinol, Total (1)	Ethinol, Total (1)	Ethinol, total (1)	Ethinol, total (1)
Ethoxymidine	Ethoxymidine	Ethoxymidine	Ethoxymidine	Ethoxymidine	Ethoxymidine	Ethoxymidine	Ethoxymidine
Fentanyl	Fentanyl	Fentanyl	Fentanyl	Fentanyl	Fentanyl	Fentanyl	Fentanyl
Folate	Folate	Folate	Folate	Folate	Folate	Folate	Folate
Folicle Stimulating Hormone (FSH)	Folicle Stimulating Hormone (FSH)	Hormone folliculo-stimulante (FSH)	Hormona folliculo-stimulante (FSH)	Hormona folliculo-stimulante (FSH)	Hormona folliculo-stimulante (FSH)	Follikelstimulerende hormoon (FSH)	Follikelstimulerende hormoon (FSH)
Gentamicin	Gentamicin	Gentamicine	Gentamicina	Gentamicina	Gentamicina	Gentamicin	Gentamicin
Human Chorionic Gonadotropin (hCG)	Human Chorionic Gonadotropin (hCG)	Humaine Chorionogonadotrophine (hCG)	Gonadotropina corionica humana (hCG)	Gonadotropina corionica humana (hCG)	Gonadotropina corionica humana (hCG)	Humant choriongonadotropin (hCG)	Humant choriongonadotropin (hCG)
Human Chorionic Gonadotropin (hCG), Total Beta	Human Chorionic Gonadotropin (hCG), Total Beta	Beta-hCG (humaine Chorionogonadotrophine), gesamt	Gonadotropina corionica umana (hCG), beta totale	Gonadotropina corionica humana (hCG), Total Beta	Gonadotropina corionica humana (hCG), Total Beta	Human choriongonadotropin (hCG), total beta	Human choriongonadotropin (hCG), total beta
Immunoglobulin E (IgE), Total	Immunoglobulin E (IgE), Total	Immunoglobuline E (IgE), gesamt	Immunoglobulina E (IgE), totale	Immunoglobulina E (IgE), Total	Immunoglobulina E (IgE), Total	Immunoglobulin E (IgE), total	Immunoglobulin E (IgE), total
Insulin	Insulin	Insuline	Insulina	Insulina	Insulina	Insulin	Insulin
Lidocaine	Lidocaine	Lidocaine	Lidocaina	Lidocaina	Lidocaina	Lidocain	Lidocain
Luteinizing Hormone (LH)	Luteinizing Hormone (LH)	Hormone lutéinisante (LH)	Hormona luteinizante (LH)	Hormona luteinizante (LH)	Hormona luteinizante (LH)	Luteinizing hormone (LH)	Luteinizing hormone (LH)
N-Acetylsalicylamide (NAPA)	N-Acetylsalicylamide (NAPA)	N-Acetylsalicylamide (NAPA)	N-Acetylsalicylamida (NAPA)	N-Acetylsalicylamida (NAPA)	N-Acetylsalicylamida (NAPA)	N-Acetylsalicylamide (NAPA)	N-Acetylsalicylamide (NAPA)
Phenobarbital	Phenobarbital	Phénobarbital	Fenobarbital	Fenobarbital	Fenobarbital	Fenobarbital	Fenobarbital
Phenytoin	Phenytoin	Phénytoïne	Fenitoina	Fenitoina	Fenitoina	Phenytoin	Phenytoin
Phenytoin, free	Phenytoin, free	Phénytoïne, libre	Fenitoina, libre	Fenitoina, libre	Fenitoina, livre	Phenytoin, free	Phenytoin, free
Primidone	Primidone	Primidone	Primidone	Primidone	Primidone	Primidone	Primidone
Progesterone	Progesterone	Progestérone	Progesterona	Progesterona	Progesterona	Progesterone	Progesterone
Proinsulin	Proinsulin	Proinsuline	Proinsulina	Proinsulina	Proinsulina	Proinsulin	Proinsulin
Prostate Specific Antigen (PSA)	Prostate Specific Antigen (PSA)	Antigène prostatique spécifique (PSA)	Antigene prostatico específico (PSA)	Antigene prostatico específico (PSA)	Antígeno específico da próstata (PSA)	Prostate-specific antigen (PSA)	Prostate-specific antigen (PSA)
Prostate Specific Antigen (PSA), free	Prostate Specific Antigen (PSA), free	Antigène prostatique spécifique (PSA), libre	Antigene prostatico específico (PSA), libre	Antigene prostatico específico (PSA), libre	Antígeno específico da próstata (PSA), livre	Prostate-specific antigen (PSA), free	Prostate-specific antigen (PSA), free
Prostatic Acid Phosphatase (PAP)	Prostatic Acid Phosphatase (PAP)	Phosphatase acide prostatique (PAP)	Prostática acida prostatica (PAP)	Prostática acida prostatica (PAP)	Prostática acida prostatica (PAP)	Prostatic acid phosphatase (PAP)	Prostatic acid phosphatase (PAP)
Quinidine	Quinidine	Quinine	Quinidina	Quinidina	Quinidina	Quinidine	Quinidine
Salicylate	Salicylate	Salicylate	Salicilato	Salicilato	Salicilato	Salicylate	Salicylate
Sex Hormone Binding Globulin (SHBG)	Sex Hormone Binding Globulin (SHBG)	SHBG	SHBG	SHBG	SHBG	SHBG	SHBG
T4 uptake	T4 uptake	T4 uptake	T4 uptake	T4 uptake	T4 uptake	T4 uptake	T4 uptake
T3, free	T3, free	T3, libre	T3, libre	T3, libre	T3, libre	T3, free	T3, free
T3, total	T3, total	T3, total	T3, total	T3, total	T3, total	T3, total	T3, total
T4, free	T4, free	T4, libre	T4, libre	T4, libre	T4, libre	T4, free	T4, free
T4, total	T4, total	T4, total	T4, total	T4, total	T4, total	T4, total	T4, total
Testosterone	Testosterone	Testostérone	Testosterona	Testosterona	Testosterona	Testosterone	Testosterone
Theophylline	Theophylline	Théophylline	Teofilina	Teofilina	Teofilina	Theophylline	Theophylline
Thyroid-Stimulating Hormone (TSH)	Thyroid-Stimulating Hormone (TSH)	Hormone de stimulation de la thyroïde (TSH)	Hormona estimulante da tireoide (TSH)	Hormona estimulante da tireoide (TSH)	Hormona estimulante da tireoide (TSH)	Thyroid-stimulating hormone (TSH)	Thyroid-stimulating hormone (TSH)
Tobramycin	Tobramycin	Tobramycine	Tobramicina	Tobramicina	Tobramicina	Tobramycin	Tobramycin
Trioxycarbolene Antidepressant (TCA) Screen	Trioxycarbolene Antidepressant (TCA) Screen	Dosage des antidépresseurs tricycliques (TCA)	Screen antidepressivo tricíclico (TCA)	Screening de antidepressivos tricíclicos (TCA)	Dosaje de antidepressivos tricíclicos (TCA)	Trioxycarbolene Antidepressant (TCA) Screen	Trioxycarbolene Antidepressant (TCA) Screen
Valproic Acid	Valproic Acid	Acide valproïque	Ácido valproico	Ácido valproico	Ácido valproico	Valproic acid	Valproic acid
Valproic Acid, free	Valproic Acid, free	Acide valproïque, libre	Ácido valproico, libre	Ácido valproico, libre	Ácido valproico, livre	Valproic acid, free	Valproic acid, free
Vancin	Vancin	Vancin	Vancin	Vancin	Vancin	Vancin	Vancin
Vitamin B12	Vitamin B12	Vitamine B12	Vitamina B12	Vitamina B12	Vitamina B12	Vitamin B12	Vitamin B12
TERMS	BEGRIPPE	TERMES	TERMINI	TERMINOS	TERMINOS	TERMEER	ORDLISTE
Distributed by	Venduto	Distribuito per	Distribuito da	Distribuido por	Distribuido por	Distribuído por	Distribuído por
Mean	Média	Moyenne	Média	Média	Média	Média	Média
Batch	Série	Page de valeurs	Intervallo	Lot	Lot	Embalagem	Embalagem
Unit	Unité	Unité	Unità di misura	Unidades	Unidades	Unidades	Unidades

METHOD														
Methode // Méthode // Metodo // Método // Método // Metod // Methode														
		LEVEL 1 – 95321		LEVEL 2 – 95322		LEVEL 3 – 95323			LEVEL 1 – 95321		LEVEL 2 – 95322		LEVEL 3 – 95323	
	UNITS	MEAN	RANGE	MEAN	RANGE	MEAN	RANGE	SI	MEAN	RANGE	MEAN	RANGE	MEAN	RANGE
ABBOTT ARCHITECT®														
CEA	ng/mL	3.1	2.2 – 4.0	21.9	15.4 – 28.5	53.3	37.3 – 69.3	µg/L	3.1	2.2 – 4.0	21.9	15.4 – 28.5	53.3	37.3 – 69.3
Cortisol	µg/dL	3.8	2.6 – 5.1	18.2	13.6 – 22.7	29.2	21.1 – 37.4	nmol/L	106	71 – 141	502	376 – 627	807	581 – 1033
DHEA-S	µg/dL	5		5		5		µmol/L	5		5		5	
Estradiol	pg/mL	26	18 – 34	199	140 – 259	509	356 – 662	pmol/L	97	68 – 126	732	512 – 851	1868	1308 – 2429
Ferritin	ng/mL	28	19 – 36	179	126 – 233	374	252 – 486	µg/L	28	19 – 36	179	126 – 233	374	252 – 486
Free PSA	ng/mL	0.10	0.07 – 0.13	1.45	1.01 – 1.88	14.9	9.8 – 18.1	µg/L	0.10	0.07 – 0.13	1.45	1.01 – 1.88	14.9	9.8 – 18.1
Free T3	pg/mL	1.88	1.32 – 2.44	5.55	3.88 – 7.21	10.63	7.44 – 13.82	pmol/L	2.9	2.0 – 3.8	8.5	6.0 – 11.1	16.4	11.5 – 27.3
Free T4	ng/dL	0.98	0.68 – 1.27	2.31	1.62 – 3.01	5.19	3.63 – 7.60	pmol/L	12.6	8.8 – 16.4	29.9	20.9 – 38.8	46.8	32.0 – 61.0
FSH	mIU/mL	8.4	4.5 – 8.4	18.3	12.8 – 23.7	43.8	30.6 – 56.9	IU/L	6.4	4.5 – 8.4	18.3	12.8 – 23.7	43.8	30.6 – 56.9
Insulin	µU/mL	25	20 – 30	87	69 – 104	165	132 – 198	pmol/L	182	145 – 218	623	499 – 747	1185	949 – 1424
LH	mIU/mL	3.7	2.6 – 4.8	14.9	10.4 – 19.3	30.1	21.1 – 35.1	IU/L	3.7	2.6 – 4.8	14.9	10.4 – 19.3	30.1	21.1 – 35.1
iPhenobarbital	µg/mL	9.1	7.30 – 11.0	25.0	20.0 – 29.9	52.0	41.6 – 62.4	µmol/L	39.4	31.5 – 47.2	107.5	86.3 – 129.0	224.2	179.4 – 269.1
iPhenyltol	µg/mL	6.68	5.34 – 8.01	13.6	10.9 – 16.3	24.9	19.9 – 29.9	µmol/L	26.5	21.1 – 31.7	53.9	43.1 – 64.6	98.6	78.9 – 118.3
Progesterone	ng/mL	0.6	0.6 – 1.0	7.0	4.9 – 9.1	21.1	14.7 – 27.4	nmol/L	2.6	1.8 – 3.3	22.3	15.9 – 29.0	66.9	46.9 – 87.0
Prolactin	ng/mL	9.4	6.6 – 12.2	22.6	15.8 – 29.4	57.8	40.4 – 75.1	mIU/L	198	138 – 257	475	332 – 617	1213	848 – 1577
SHBG	µg/dL	5		5		5		nmol/L	5		5		5	
iTheophylline	µg/mL	4.5	3.6 – 5.4	13.9	11.1 – 16.3	28.0	20.3 – 35.7	µmol/L	25	20 – 30	77	62 – 90	155	113 – 198
T-Uptake	Units	5		5		5		Units	5		5		5	
Total Beta hCG	mIU/mL	3.5	2.4 – 4.5	19.0	13.3 – 24.8	369	258.5 – 480.0	IU/L	3.5	2.4 – 4.5	19.0	13.3 – 24.8	369	258.5 – 480.0
Total PSA	ng/mL	0.20	0.14 – 0.26	2.43	1.70 – 3.16	21.13	14.79 – 27.46	µg/L	0.20	0.14 – 0.26	2.43	1.70 – 3.16	21.13	14.79 – 27.46
Total T3	ng/mL	0.87	0.61 – 1.13	1.78	1.24 – 2.31	2.79	1.96 – 3.63	nmol/L	1.33	0.93 – 1.73	2.74	1.91 – 3.56	4.30	3.01 – 5.60
Total T4	µg/dL	8.50	5.95 – 11.05	12.11	8.48 – 15.75	21.47	15.03 – 24.00	nmol/L	110	77 – 143	156	109 – 203	277	194 – 310
TSH	µU/mL	0.721	0.505 – 0.938	4.586	3.210 – 5.962	25.218	17.652 – 32.783	mIU/L	0.721	0.505 – 0.938	4.586	3.210 – 5.962	25.218	17.652 – 32.783
Vancomycin	µg/mL	6.6	5.3 – 7.9	18.7	15.0 – 22.4	34.3	27.4 – 41.1	µmol/L	4.6	3.7 – 5.5	12.9	10.4 – 15.5	23.7	18.9 – 28.4
ABBOTT AxSYM®														
Acetaminophen	µg/mL	11	8 – 15	39	27 – 50	118	83 – 153	µmol/L	74	52 – 96	257	180 – 334	781	547 – 1018
AFP	ng/mL	28	19 – 36	118	83 – 154	283	198 – 368	IU/mL	23	16 – 30	98	69 – 128	235	165 – 306
Carbamazepine	µg/mL	2.9	2.0 – 3.7	8.0	5.6 – 10.4	14.2	9.9 – 18.4	µmol/L	12	8 – 16	34	24 – 44	60	42 – 78
CEA	ng/mL	2.6	1.8 – 3.4	19.4	13.6 – 25.2	49.6	34.7 – 64.4	µg/L	2.6	1.8 – 3.4	19.4	13.6 – 25.2	49.6	34.7 – 64.4
CK-MB	ng/mL	3.7	2.6 – 4.8	17.5	12.3 – 22.8	37.7	26.4 – 49.1	ng/mL	3.7	2.6 – 4.8	17.5	12.3 – 22.8	37.7	26.4 – 49.1
Cortisol	µg/dL	4.4	3.1 – 5.7	20.5	14.3 – 26.6	35.1	24.6 – 45.7	nmol/L	122	85 – 158	564	395 – 734	970	679 – 1260
Digoxin	ng/mL	0.7	0.5 – 0.9	1.8	1.2 – 2.3	2.8	1.9 – 3.6	nmol/L	0.9	0.6 – 1.1	2.3	1.6 – 3.0	3.6	2.5 – 4.6
Digoxin III	ng/mL	0.7	0.5 – 0.9	2.0	1.4 – 2.5	3.0	2.1 – 3.9	nmol/L	0.9	0.6 – 1.2	2.5	1.8 – 3.3	3.8	2.7 – 4.9
Estradiol	pg/mL	5		5		5		pmol/L	5		5		5	
Ferritin	µg/L	26	18 – 34	162	114 – 211	372	260 – 483	µg/L	26	18 – 34	162	114 – 211	372	260 – 483
Folate	ng/mL	3.5	2.5 – 4.6	10.2	7.1 – 13.2	13.8	9.7 – 18.0	nmol/L	8	6 – 10	23	16 – 30	31	22 – 41
Free PSA	ng/mL	5		5		5		µg/L	5		5		5	
Free T3	pg/mL	1.71	1.20 – 2.22	5.91	4.13 – 7.68	11.55	8.09 – 15.02	pmol/L	2.63	1.84 – 3.42	9.09	6.37 – 11.82	17.79	12.49 – 23.13
Free T4	ng/dL	0.54	0.38 – 0.71	1.17	0.82 – 1.52	2.28	1.60 – 2.94	pmol/L	7.01	4.91 – 9.12	15.06	10.54 – 19.58	29.40	20.58 – 38.21
FSH	mIU/mL	8.7	4.7 – 8.7	18.9	13.2 – 24.6	49.5	34.7 – 64.4	IU/L	8.7	4.7 – 8.7	18.9	13.2 – 24.6	49.5	34.7 – 64.4
Gentamicin	µg/mL	2.6	1.8 – 3.3	5.7	4.0 – 7.4	7.4	5.2 – 9.6	µmol/L	5.3	3.7 – 7.0	11.9	8.3 – 15.5	15.5	10.8 – 20.1
LH	mIU/mL	4.6	3.2 – 6.0	20.0	14.0 – 26.0	73.5	51.5 – 95.6	mIU/mL	4.6	3.2 – 6.0	20.0	14.0 – 26.0	73.5	51.5 – 95.6
NAPA	µg/mL	8		8		8		µmol/L	8		8		8	
Phenobarbital	µg/mL	5		5		5		µmol/L	5		5		5	
Phenyltol	µg/mL	6.9	4.8 – 9.0	13.5	9.5 – 17.6	23.9	16.7 – 31.0	µmol/L	27.4	19.2 – 35.7	53.6	37.5 – 69.6	94.5	66.1 – 122.8
Procainamide	µg/mL	5		5		5		µmol/L	5		5		5	
Progesterone	ng/mL	5		5		5		nmol/L	5		5		5	
Prolactin	ng/mL	8.0	5.6 – 10.5	20.1	14.1 – 26.1	54.2	37.9 – 70.4	mIU/L	171	119 – 222	420	296 – 524	1146	804 – 1433
Quinidine	mg/L	1.0	0.7 – 1.2	3.1	2.2 – 4.1	5.3	3.7 – 6.9	µmol/L	2.9	2.1 – 3.8	9.7	6.8 – 12.6	16.2	11.4 – 21.1
Salicylate	mg/L	78	55 – 101	170	119 – 221	339	237 – 441	mmol/L	0.56	0.39 – 0.73	1.23	0.86 – 1.60	2.45	1.72 – 3.19
T-Uptake	Units	1.21	0.84 – 1.57	0.67	0.47 – 0.87	0.68	0.47 – 0.88	Units	1.21	0.84 – 1.57	0.67	0.47 – 0.87	0.68	0.47 – 0.88
Testosterone	ng/mL	0.75	0.53 – 0.96	4.8	3.4 – 6.2	9.2	6.4 – 12.0	nmol/L	2.6	1.8 – 3.4	17	12 – 22	32	22 – 41
Theophylline	µg/mL	4.8	3.4 – 6.3	14.2	9.9 – 18.4	30.2	21.2 – 39.3	µmol/L	27	19 – 35	79	55 – 102	168	117 – 218
Tobramycin	µg/mL	1.2	0.8 – 1.5	3.2	2.2 – 4.1	8.0	5.6 – 10.4	µmol/L	2.5	1.7 – 3.2	6.8	4.6 – 8.9	17.2	12.0 – 22.3
Total Beta hCG	µg/mL	5		5		5		µg/L	5		5		5	
Total PSA	ng/mL	0.20	0.14 – 0.26	2.20	1.54 – 2.85	17.14	11.99 – 22.28	µg/L	0.20	0.14 – 0.26	2.20	1.54 – 2.85	17.14	11.99 – 22.28
Total T3	ng/mL	0.8	0.6 – 1.1	1.8	1.3 – 2.4	3.1	2.1 – 4.0	nmol/L	1.3	0.9 – 1.6	2.8	2.0 – 3.7	4.7	3.3 – 6.1
Total T4	µg/dL	7.9	5.5 – 10.3	9.8	6.9 – 12.7	16.8	11.8 – 21.8	nmol/L	102	71 – 132	126	88 – 164	217	152 – 282
Tricyclic Antidepressant Screen	ng/mL	316	221 – 411	588	412 – 765	997	660 – 1000	nmol/L	1127	789 – 1465	2097	1466 – 2727	3557	2354 – 3566
TSH	µU/mL	0.70	0.49 – 0.91	4.6	3.2 – 6.0	25	18 – 33	mIU/L	0.70	0.49 – 0.91	4.6	3.2 – 6.0	25	18 – 33
Valproic Acid	µg/mL	35	25 – 46	75	52 – 91	131	92 – 150	µmol/L	245	171 – 318	519	364 – 675	911	638 – 1040
Vancomycin	µg/mL	6.8	4.8 – 8.9	19.4	13.6 – 25.2	35.3	24.7 – 45.9	µmol/L	4.7	3.3 – 6.1	13.4	9.4 – 17.4	24.4	17.0 – 31.7
Vitamin B12	pg/mL	5		5		5		pmol/L	5		5		5	
ABBOTT iHx®														
CEA	ng/mL	3.0	2.1 – 3.9	20.7	14.5 – 26.9	54.0	37.8 – 70.2	µg/L	3.0	2.1 – 3.9	20.7	14.5 – 26.9	54.0	37.8 – 70.2
CK-MB (STAT)	ng/mL	5		5		5		ng/mL	5		5		5	
Digoxin	ng/mL	5		5		5		nmol/L	5		5		5	
Free PSA	ng/mL	5		5		5		µg/L	5		5		5	
Free T3	pg/mL	5		5		5		pmol/L	5		5		5	
Free T4	ng/dL	5		5		5		pmol/L	5		5		5	
T-Uptake	Units	5		5		5		Units	5		5		5	
Theophylline	µg/mL	5		5		5		µmol/L	5		5		5	
Total Beta hCG	mIU/mL	5		5		5		IU/L	5		5		5	
Total PSA	ng/mL	5		5		5		µg/L	5		5		5	
Total T3	ng/mL	5		5		5		nmol/L	5		5		5	
Total T4	µg/dL	5		5		5		nmol/L	5		5		5	
TSH	µU/mL	5		5		5		µU/mL	5		5		5	
ABBOTT TDx / FLx®														
Acetaminophen	µg/mL	11	8 – 15	39	27 – 50	121	84 – 157	µmol/L	76	53 – 98	257	180 – 333	799	559 – 1039
Amikacin	µg/mL	5.3	3.7 – 6.8	14.3	10.0 – 18.5	30.1	21.1 – 39.1	µmol/L	9.0	6.3 – 11.7	24.4	17.1 – 31.7	51.4	36.0 – 66.9
Carbamazepine	µg/mL	2.8												



E

FSH

REF 7A60

34-4839/R1

IVD



FSH

Customer Service

United States: 1-877-4ABBOTT

International: Call your Abbott Representative

This package insert must be read carefully prior to use. Package insert instructions must be followed accordingly. Reliability of assay results cannot be guaranteed if there are any deviations from the instructions in this package insert.

Key to symbols used

REF	List Number	LOT	Lot Number
IVD	In Vitro Diagnostic Medical Device	MASTER CAL 1	Master Calibrator (1, 2)
	Store at 2-8°C	CONTROL L	Control Low, Medium, High (L, M, H)
	Store at 15-30°C	CAL A	Calibrator (A-F)
	CAUTION: Consult accompanying documents	REAGENT PACK	Reagent Pack
	Expiration Date	REACTION VESSELS	Reaction Vessels
	Abbott Laboratories Diagnostics Division Abbott Park, IL 60064 USA Manufacturer	MATRIX CELLS	Matrix Cells
EC REP	Authorized Representative	SAMPLE CUPS	Sample Cups
ASSAY NO.	Assay Number		Consult instructions for use
MASTER CALIBRATION BARCODE	Master Calibration Barcode	CHECKSUM	Checksum

See **REAGENTS** section for a full explanation of symbols used in reagent component naming.

Abbott Laboratories
Diagnostics Division
Abbott Park, IL 60064 USA

Printed in USA

WARNING: Specimens from patients who have received preparations of mouse monoclonal antibodies for diagnosis or therapy may contain human anti-mouse antibodies (HAMA). Such specimens may show either falsely elevated or depressed values when tested with assay kits which employ mouse monoclonal antibodies. These specimens should not be assayed with the AxSYM FSH assay. Refer to the **LIMITATION OF THE PROCEDURE** section in this assay package insert.

NAME

FSH - Follicle Stimulating Hormone

INTENDED USE

AxSYM FSH is a Microparticle Enzyme Immunoassay (MEIA) for the quantitative determination of follicle stimulating hormone (FSH) in human serum or plasma.

SUMMARY AND EXPLANATION OF THE TEST

Human follicle stimulating hormone (FSH, follitropin) is a glycoprotein of approximately 30,000 daltons which, like luteinizing hormone (LH, lutropin), human chorionic gonadotropin (hCG) and thyroid stimulating hormone (TSH, thyrotropin), consists of two noncovalently associated subunits designated α and β .¹ The α subunit of FSH contains 92 amino acids and is very similar to the α subunits of LH, hCG, and TSH.¹ The β subunit of FSH is unique and confers its immunological and functional specificity.¹

FSH and LH control growth and reproductive activities of the gonadal tissues.^{2,3} FSH promotes follicular development in the ovary and gametogenesis in the testis.^{3,4} The gonadotroph cells of the anterior pituitary secrete both FSH and LH in response to gonadotropin releasing hormone (LHRH or GnRH) from the medial basal hypothalamus.⁵ Both FSH and LH are secreted in a pulsatile manner, with rapid fluctuations over the normal range.^{3,6,7} The pulsatility of FSH is less pronounced than that of LH. Release of both FSH and LH from the pituitary is under negative feedback control by the gonads.⁵

FSH in mature females acts to stimulate development of the ovarian follicles. Circulating FSH levels vary throughout the menstrual cycle in response to estradiol and progesterone. A small, but significant increase in circulating FSH accompanies the mid-cycle LH surge. However, the physiological significance of this increase is unknown. Circulating levels of FSH decline in the luteal phase in response to estradiol and progesterone production by the developing corpus luteum.^{2,5}

At menopause ovarian function is diminished, with concomitant decrease in estradiol secretion. FSH and LH then increase significantly in response to diminished feedback inhibition of gonadotropin release.^{8,9} In males, FSH, LH, and testosterone regulate spermatogenesis by the Sertoli cells in the seminiferous tubules of the testes. FSH is less sensitive to feedback inhibition by testosterone than is LH and is thought to be regulated independently by the inhibitory peptide inhibin produced by the Sertoli cells.^{10,11}

Because of the negative feedback mechanisms regulating gonadotropin release, elevated concentrations of LH and FSH are indicative of gonadal failure when accompanied by low concentrations of the gonadal steroids. In males, these observations suggest primary testicular failure or anorchia.⁴ FSH may also be elevated in Klinefelter's syndrome (seminiferous tubule dysgenesis) or as a consequence of Sertoli cell failure.⁴ In females, situations in which FSH is elevated and gonadal steroids are depressed include menopause, premature ovarian failure, and ovariectomy, while with polycystic ovarian syndrome the LH/FSH ratio may be increased.⁷

Abnormal FSH concentrations may also indicate dysfunction of the hypothalamic-pituitary axis. In sexually mature adults, FSH deficiency, together with low concentrations of LH and sex steroids, may indicate panhypopituitarism.⁷ This can result either from a decrease in the release of GnRH or from a lack of response of the pituitary to GnRH. Determination of serum FSH, following administration of GnRH may allow differentiation of these two conditions.^{5,7} The use of oral contraceptives usually results in reduction of gonadotropin levels due to negative feedback by these steroids.⁵

BIOLOGICAL PRINCIPLES OF THE PROCEDURE

AxSYM FSH is based on Microparticle Enzyme Immunoassay (MEIA) technology.

The AxSYM FSH Reagents and sample are pipetted in the following sequence:

SAMPLING CENTER

- Sample and all AxSYM FSH reagents required for one test are pipetted by the Sampling Probe into various wells of a reaction vessel (RV).

The RV is immediately transferred into the Processing Center. Further pipetting is done in the Processing Center with the Processing Probe.

PROCESSING CENTER

- Sample, Anti- β FSH Coated Microparticles and TRIS Buffer are pipetted into one well of the RV.
- The FSH binds to the Anti- β FSH Coated Microparticles forming an antibody-antigen complex.
- An aliquot of the reaction mixture containing the antibody-antigen complex bound to the microparticles is transferred to the matrix cell. The microparticles bind irreversibly to the glass fiber matrix.
- The matrix cell is washed with the Wash Buffer to remove unbound materials.
- The Anti- α FSH subunit specific Alkaline Phosphatase Conjugate is dispensed onto the matrix cell and binds with the antibody-antigen complex.
- The matrix cell is washed to remove unbound materials.
- The substrate, 4-Methylumbelliferyl Phosphate, is added to the matrix cell and the fluorescent product is measured by the MEIA optical assembly.

For further information, refer to the AxSYM System Operations Manual, Section 3.

REAGENTS

REAGENT PACK, 100 TESTS

AxSYM FSH Reagent Pack (7A60-22)*

- 1 Bottle (9.9 mL) Anti-FSH (Mouse, Monoclonal) Coated Microparticles in TRIS buffer with protein stabilizers. Preservative: Sodium Azide. (Reagent Bottle 1)
- 1 Bottle (13.4 mL) Anti-FSH (Goat, Polyclonal): Alkaline Phosphatase Conjugate in TRIS buffer with protein stabilizers. Minimum concentration: 0.1 μ g/mL. Preservative: Sodium Azide. (Reagent Bottle 2)
- 1 Bottle (17.3 mL) Wash Buffer containing surfactant. (Reagent Bottle 3)
- 1 Bottle (50.2 mL) TRIS Buffer with 0.3M Sodium Chloride. Preservatives: Sodium Azide and Antimicrobial Agents. (Reagent Bottle 4)

*7A60-66 includes an AxSYM FSH Reagent Pack (100 tests), reaction vessels (100 each) and matrix cells (100 each). 7A60-22 includes these items for International shipments.

CALIBRATORS

AxSYM FSH Master Calibrators (7A60-32)

2 Bottles (4 mL each) of AxSYM FSH Master Calibrators. Master Calibrator 1 contains processed bovine serum, and Master Calibrator 2 contains FSH (human) prepared in processed bovine serum to yield the following concentrations:

Bottle	FSH Concentration (mIU/mL)
MASTER CAL 1	0
MASTER CAL 2	100

Preservative: Sodium Azide.

FSH Calibrators (9C06-02)

6 Bottles (4 mL each) of FSH Calibrators. Calibrator A contains processed bovine serum, and Calibrators B-F contain FSH (human) prepared in processed bovine serum to yield the following concentrations:

Bottle	FSH Concentration (mIU/mL)
CAL A	0
CAL B	1
CAL C	10
CAL D	50
CAL E	100
CAL F	150

Preservative: Sodium Azide.

The calibrators are manufactured by addition of Follicle Stimulating Hormone (FSH) of known concentration to obtain a target concentration. The concentration is referenced against World Health Organization (WHO) FSH 1st International Standard (92/510).

CONTROLS

FSH Controls (9C06-12)

3 Bottles (8 mL each) of FSH Controls contain FSH (human) prepared in calf serum to yield the following concentration ranges:

Bottle	FSH Concentration (mIU/mL)	Range (mIU/mL)
CONTROL L	5	3.5 - 6.5
CONTROL M	25	18 - 32
CONTROL H	75	53 - 97

Preservative: Sodium Azide.

OTHER REAGENTS

Solution 1 (MUP) (8A47-04)

SOLUTION 1 (MUP) 4 Bottles (230 mL each) Solution 1 (MUP) containing 4-Methylumbelliferyl Phosphate, 1.2 mM, in AMP buffer. Preservative: Sodium Azide.

Solution 3 (Matrix Cell Wash) (8A81-04)

SOLUTION 3 (MATRIX CELL WASH) 4 Bottles (1000 mL each) Solution 3 (Matrix Cell Wash) containing 0.3 M Sodium Chloride in TRIS Buffer. Preservatives: Sodium Azide and Antimicrobial Agents.

Solution 4 (Line Diluent) (8A46)

SOLUTION 4 (LINE DILUENT) 1 Bottle (10 L) Solution 4 (Line Diluent) containing 0.1 M Phosphate Buffer. Preservatives: Sodium Azide and Antimicrobial Agents.


AxSYM Probe Cleaning Solution (9A35-05)

PROBE CLEANING SOLUTION 4 Bottles (110 mL each)/2 Bottles (220 mL each) AxSYM Probe Cleaning Solution containing 2% Tetraethylammonium Hydroxide (TEAH).

WARNINGS AND PRECAUTIONS

For *In Vitro* Diagnostic Use.

SAFETY PRECAUTIONS

-  **CAUTION:** This product contains human sourced and/or potentially infectious components. Refer to the **REAGENTS** section of this package insert. No known test method can offer complete assurance that products derived from human sources or inactivated microorganisms will not transmit infection. Therefore, all human sourced materials should be considered potentially infectious. It is recommended that these reagents and human specimens be handled in accordance with the OSHA Standard on Bloodborne Pathogens^{1,2}, Biosafety Level 2^{1,3} or other appropriate biosafety practices⁴⁻¹² should be used for materials that contain or are suspected of containing infectious agents.
- This product contains sodium azide; for a specific listing, refer to the **REAGENTS** section. Contact with acids liberates very toxic gas. This material and its container must be disposed of in a safe way.


For product not classified as dangerous per European Directive 1999/45/EC as amended - Safety data sheet available for professional user on request.

HANDLING PRECAUTIONS

- Do not use Solution 1 (MUP) beyond the expiration date or a maximum of 14 days on-board the AxSYM System. When loading new Solution 1 (MUP), it is important to immediately tighten the instrument cap for MUP to minimize exposure to air. Prolonged exposure of MUP to air may compromise performance.
- Do not use Reagent Pack beyond the expiration date or a maximum of 336 cumulative hours on-board the AxSYM System.
- Do not mix reagents from different reagent packs.

Refer to the AxSYM System Operations Manual, Sections 7 and 8, for a more detailed discussion of the safety and handling precautions during system operation.

STORAGE INSTRUCTIONS

 The AxSYM FSH Reagent Pack must be stored at 2-8°C (do not freeze). The FSH Calibrators and FSH Controls must be stored at 2-8°C. The AxSYM FSH Reagent Pack, Calibrators and Controls may be used immediately after removing them from the refrigerator. Calibrators and Controls should be returned to 2-8°C storage immediately after use. Reagents are stable until the expiration date when stored and handled as directed.

The AxSYM FSH Reagent Pack may be on-board the AxSYM System for a maximum of 336 cumulative hours; for example, 42 eight hour shifts. Recalibration may be required to obtain maximum on-board reagent stability. More frequent use of controls may be required to monitor reagent performance within the same lot. Refer to the AxSYM System Operations Manual, Appendices, for further information on tracking on-board time.

Solution 1 (MUP) must be stored at 2-8°C (do not freeze). It may be used immediately after removing it from the refrigerator. MUP may be on-board the AxSYM System for a maximum of 14 days. After 14 days, it must be discarded.

 The AxSYM Probe Cleaning Solution, Solution 3 (Matrix Cell Wash) and Solution 4 (Line Diluent) must be stored at 15-30°C.

INSTRUMENT PROCEDURE

Assay File Installation

The AxSYM FSH Assay File must be installed on the AxSYM System from one of the following software disks prior to performing FSH assays.

- 8A89-01, or higher (112 hours on-board Stability)
- 3D51-01, or higher (336 hours on-board Stability)

Refer to the AxSYM System Operations Manual, Section 2, for proper installation procedures.

AxSYM FSH Assay Parameters

The default values for the assay parameters used for the AxSYM FSH assay are listed below. These parameters can be displayed and edited according to the procedure in the AxSYM System Operations Manual, Section 2. In order to obtain values for the parameters with an asterisk (*), review the specific Assay Parameter screen. Press PRINT to print the assay parameters. Assay parameters that can be edited contain a (>) symbol.

Assay Parameters	
1	Long Assay Name (English): FSH
6	Abbrev Assay Name (English): FSH
11	Assay Number: 37
12	Assay Version: *
13	Calibration Version: *
14	Assay File Revision: *
15	Assay Enabled > ON
17	Assay Type: MEIA
18	Standard Cal Reps > 2
19	Master Cal Reps > 2
21	Cal A Concentration: 0.00
22	Cal B Concentration: 1.00
23	Cal C Concentration: 10.00
24	Cal D Concentration: 50.00
25	Cal E Concentration: 100.00
26	Cal F Concentration: 150.00
27	Master Calibrator 1 Concentration: 0.00
28	Master Calibrator 2 Concentration: 100.00
43	Default Dilution Protocol > UNDILUTED
44	Default Calibration Method > Standard Cal

- 45 Selected Result Concentration Units > mIU/ml
- 46 Selected Result Decimal Places > 2
- 64 Max Intercept-Max MUP intercept: *
- 65 Min Intercept-Min MUP intercept: *
- 66 Upper limit for NRMSE for low rates: *
- 67 Upper limit for NRMSE for high rates: *
- 68 Max Rate-Max rate used to check Min MUP Intercept: *
- 69 Min Rate-Rate cutoff for NRMSE and Corr. Coef: *
- 70 Min correlation coefficient for low rates: *
- 71 Min correlation coefficient for high rates: *
- 72 MUP T Delay-Time delay following MUP: *
- 73 Low Limit-Normal/Therapeutic Range lower limit > 0.00
- 74 High Limit-Normal/Therapeutic Range upper limit > 0.00
- 75 Low Extreme Value > 0.00
- 76 High Extreme Value > 0.00
- 91 Low Range Neat: 0.00
- 92 High Range Neat: 150.00

Note: Parameter 45 can be edited to an alternate result unit (IU/L).

Refer to the AxSYM System Operations Manual for a detailed description of Instrument Procedures.

SPECIMEN COLLECTION AND PREPARATION FOR ANALYSIS

- Human serum (including serum collected in serum separator tubes) or plasma (collected in sodium heparin, tripotassium EDTA or potassium oxalate/sodium fluoride) may be used in the AxSYM FSH Assay. Follow the manufacturer's processing instructions for serum or plasma collection tubes.
- Ensure that complete clot formation has taken place prior to centrifugation. Some specimens, especially those from patients receiving anticoagulant or thrombolytic therapy, may exhibit increased clotting time. If the specimen is centrifuged before a complete clot forms, the presence of fibrin may cause erroneous results.
- For optimal results, samples should be free of fibrin, red blood cells or other particulate matter.
- Patient specimens should be mixed and centrifuged after any freeze-thaw cycle or to remove red cells or particulate matter.
- Multiple freeze-thaw cycles should be avoided. Specimens must be mixed thoroughly after thawing, by LOW speed vortexing or gently inverting, and centrifuged prior to use to remove particulate matter and to ensure consistency in the results.
- Specimens may be stored for up to 24 hours at 2-8°C prior to being tested. If testing will be delayed more than 24 hours, serum or plasma should be removed from the clot or red blood cells and stored frozen (-10°C or colder). Specimens have been stored frozen at -10°C or colder for 12 months and no performance difference was seen.
- To minimize the effects of evaporation, all samples (patient specimens, controls and calibrators) should be tested within 3 hours of being placed on-board the AxSYM System. Refer to the AxSYM System Operations Manual, Section 5, for a more detailed discussion of on-board sample storage constraints.
- Inspect all samples for bubbles. Remove bubbles prior to analysis.
- When shipped, specimens must be packaged and labeled in compliance with applicable federal and international regulations covering the transport of clinical specimens and etiologic agents.

SAMPLE VOLUME

The sample volume required to perform a single FSH test on the AxSYM System varies according to the different sample containers. For sample cups, a ROUTINE test requires 150 µL and a STAT test requires 134 µL. For every additional FSH test performed (ROUTINE or STAT) from the same sample container, an additional 84 µL of sample will be required.

The sample cup minimum volume for both STAT and ROUTINE tests are calculated by the AxSYM System. They are displayed on the Order screen at the time the test(s) is(are) ordered.

To obtain the recommended volume requirements for the FSH Calibrator and Controls, hold the bottles **vertically** and dispense 6 drops of each Calibrator or 4 drops of each Control into each respective sample cup.

Refer to the AxSYM System Operations Manual, Section 5, for sample volume requirements in primary or aliquot tubes and calibrator/control requirements for multiple reagent lots.

AxSYM FSH PROCEDURE

Materials Provided

- 7A60-66 AxSYM FSH Reagent Kit, containing:
 - AxSYM FSH **REAGENT PACK**
 - 100 **REACTION VESSELS**
 - 100 **MATRIX CELLS**

Materials Required but Not Provided

- AxSYM System
- 9C06-12 FSH Controls
- 9C06-02 FSH Calibrators or
- 7A60-32 AxSYM FSH Master Calibrators
- 8A47-04 **SOLUTION 1 MUP**
- 8A81-04 **SOLUTION 3 MATRIX CELL WASH**
- 8A46 **SOLUTION 4 LINE DILUENT**
- 9A35-05 AxSYM **PROBE CLEANING SOLUTION**
- 8A76-01 **SAMPLE CUPS**
- Pipettes/pipette tips (optional) to deliver the volumes specified on the Order screen.

CAUTION:

- When manually dispensing sample into sample cups, verify that the dispensing equipment does not introduce cross contamination and delivers the specified sample volume.
- For optimal performance, it is important to follow the routine maintenance procedures defined in the AxSYM System Operations Manual, Section 9. If your laboratory requires more frequent maintenance, follow those procedures.

Assay Procedure

Sections 5 and 6 of the AxSYM System Operations Manual can be easily removed for use at the instrument. They contain detailed steps for performing assay calibration and sample testing procedures.

Prior to ordering tests, confirm that the System inventory of matrix cells, bulk solutions and waste levels are acceptable.

The Orderlist Report contains sample placement information and sample cup volume requirements for all ordered tests. It is recommended that this report be referenced when loading samples into sample segments.

CAUTION: When operating the AxSYM System, always observe the following:

- The System status must be **WARNING**, **PAUSED**, **READY** or **STOPPED** before adding or removing sample segments, reagent packs or reaction vessels (RV's).
- Do not open the Interior Waste Door or the AxSYM Processing Center Cover while any test is in process. If opened, all processing will stop. Tests in process will be terminated and must be repeated.
- When testing is completed, it is recommended that samples and the AxSYM FSH Reagent Pack are removed from the Sampling Center to maximize the on-board reagent pack use. Store at 2-8°C.

SPECIMEN DILUTION PROCEDURES

Automated Dilution Protocol

FSH specimens **CANNOT** be diluted automatically on the System.

Manual Dilution Protocol

Patient specimens with FSH concentrations reported as greater than 150 mIU/mL may be diluted using a manual dilution of the specimen with the FSH Calibrator A (0 mIU/mL) or AxSYM FSH Master Calibrator 1 (0 mIU/mL). A 1:2 dilution is adequate for most specimens. The dilution should be performed so that the diluted test results read greater than the sensitivity of the assay (0.37 mIU/mL). Perform the test using this manually diluted specimen. The concentration reported by the AxSYM System must be multiplied by the manual dilution factor to obtain the final specimen concentration.

SPECIFIC PERFORMANCE CHARACTERISTICS

PRECISION

Precision was determined as described in National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS) protocol EP5-T2.¹⁸ A three member calf serum based panel was assayed, using a single lot of reagents, in replicates of 2 at two separate times per day for twenty days. Data from this study are summarized below.

PANEL MEMBER 1

Instrument	Mean Conc. Value (mIU/mL)		n	Within Run		Between Run		Between Day		Total Run	
	SD	CV(%)		SD	CV(%)	SD	CV(%)	SD	CV(%)	SD	CV(%)
1	5.39	80	0.23	4.33	0.17	3.16	0.17	3.09	0.33	6.19	
2	5.30	80	0.24	4.52	0.15	2.90	0.02	0.39	0.29	5.39	
3	5.30	80	0.20	3.83	0.18	3.48	0.06	1.14	0.28	5.30	
4	5.35	80	0.20	3.72	0.18	3.03	0.18	3.42	0.32	6.04	

PANEL MEMBER 2

Instrument	Mean Conc. Value (mIU/mL)		n	Within Run		Between Run		Between Day		Total Run	
	SD	CV(%)		SD	CV(%)	SD	CV(%)	SD	CV(%)	SD	CV(%)
1	25.98	80	0.95	3.65	0.55	2.13	0.74	2.84	1.32	5.10	
2	26.35	80	1.52	5.78	0.00	0.00	0.29	1.10	1.55	5.88	
3	26.30	80	1.09	4.13	0.00	0.00	0.80	3.04	1.35	5.13	
4	26.76	80	1.34	5.02	0.00	0.00	1.17	4.37	1.78	6.65	

PANEL MEMBER 3

Instrument	Mean Conc. Value (mIU/mL)		n	Within Run		Between Run		Between Day		Total Run	
	SD	CV(%)		SD	CV(%)	SD	CV(%)	SD	CV(%)	SD	CV(%)
1	78.92	80	6.03	7.64	4.68	5.93	2.37	3.00	7.99	10.13	
2	78.38	80	3.93	5.01	3.16	4.04	0.69	0.88	5.09	6.50	
3	79.49	80	4.14	5.21	1.87	2.35	2.02	2.54	4.97	6.25	
4	79.86	80	4.74	5.94	0.00	0.00	4.84	4.84	6.05	8.48	

ACCURACY BY RECOVERY

Accuracy by Recovery of this assay was designed to be $\pm 15\%$ of spike level. Known concentrations of World Health Organization (WHO) 1st International Standard (IS) FSH 92/510 were added to 11 aliquots of human serum at 2 concentration levels (20 mIU/mL and 40 mIU/mL). The concentration of FSH was determined using the AxSYM FSH assay. The mean recovery of WHO 1st IS FSH is 110.48%.

SENSITIVITY

The upper 95% limit of the sensitivity determination for AxSYM FSH Assay was 0.37 mIU/mL (n = 72 runs in replicates of 10). Sensitivity is defined as the concentration at 2 standard deviations from the FSH Calibrator A (0 mIU/mL) and represents the lowest measurable concentration of FSH that can be distinguished from zero.

SPECIFICITY

Serum specimens containing low levels of FSH were supplemented with human chorionic gonadotropin (hCG), luteinizing hormone (LH), or thyroid stimulating hormone (TSH) at specific levels. The results are stated in the table below.

Potential Cross Reactant	Concentration Range Tested	Mean Cross Reactivity (%)
hCG	452 - 290,000 (mIU/mL)	0.009
LH	69 - 1110 (mIU/mL)	0.2
TSH	147 - 2346 (μ IU/mL)	1.2

INTERFERENCE

The AxSYM FSH assay demonstrated the stated interference in the presence of the following:

- Bilirubin - <5% interference at 20 mg/dL
- Hemoglobin - <5% interference at 1000 mg/dL
- Triglycerides - <10% interference at 1000 mg/dL

CORRELATION

The Abbott AxSYM FSH assay was compared to the ARCHITECT FSH assay. The result of the specimen testing is shown in the following table.*

Abbott AxSYM FSH vs ARCHITECT FSH

	Number of Specimens	Intercept	Slope	Correlation Coefficient
Least Squares Linear Regression	627	0.25	0.96	0.99
Passing-Bablok Linear Regression**	627	0.12	0.97	0.99

In this evaluation, serum specimens ranged from 0.45 to 106.32 mIU/mL with the AxSYM FSH assay.

* Representative data; variables such as differences in sampling size and sample population may impact the correlation of the assay; therefore, results in individual laboratories may vary from these data.

** A Linear Regression Method with no special assumptions regarding the distribution of the samples and the measurement errors.¹⁹

BIBLIOGRAPHY

- Pierce JG, Parsons TF. Glycoprotein Hormones: Structure and Function. *Annu Rev Biochem* 1981;50:465-95.
- Daughaday WH. The Adenohypophysis. In: Wilson JD, Foster DW, editors. *Williams Textbook of Endocrinology*. Philadelphia: Saunders, 1985;80-3.
- Catt KJ, Pierce JG. Gonadotropic Hormones of the Adenohypophysis. In: Yen SSC and Jaffe RB editors. *Reproductive Endocrinology*. Philadelphia: Saunders, 1978;34-62.
- Franchimont P. Human Gonadotropin Secretion in Male Subjects. In: James VHT, Serio M and Martini L, editors. *The Endocrine Function of the Human Testis*. New York: Academic Press, 1973;439-58.
- Bonnar J. Gynaecology and Obstetrics: The Hypothalamus and Reproductive Function. In: Scott RB and Walker RM, editors. *The Medical Annual*. Bristol (England): J Wright and Sons, 1973;251-8.
- Crowley WF Jr, Filicori M, Santoro NF. GnRH Secretion Across the Normal Menstrual Cycle. In: Crowley WF Jr and Hofer JG, editors. *The Episodic Secretion of Hormones*. New York: John Wiley and Sons, 1987;219-31.
- Beastall GH, et al. Assays for Follicle Stimulating Hormone and Luteinizing Hormone: Guidelines for the Provision of a Clinical Biochemistry Service. *Ann Clin Biochem* 1987;24:246-62.
- Judd HL. Hormonal Dynamics Associated with the Menopause. *Clin Obstet Gynecol* 1976;19:775-88.
- Ross GT. Disorders of the Ovary and Female Reproductive Tract. In: Wilson JD, and Foster DW, editors. *Williams Textbook of Endocrinology*. Philadelphia: Saunders, 1985;206-58.
- Jeffcoate SL. The Control of Testicular Function in the Adult. *Clinics in Endocrinology and Metabolism* 1975;4:521-43.
- Griffin JE, Wilson JD. Disorders of the Testes and Male Reproductive Tract. In: Wilson JD, and Foster DW, editors. *Williams Textbook of Endocrinology*. Philadelphia: Saunders, 1985;259-311.
- US Department of Labor, Occupational Safety and Health Administration. 29 CFR Part 1910.1030, Occupational Exposure to Bloodborne Pathogens.
- US Department of Health and Human Services. *Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories*. 5th ed. Washington, DC: US Government Printing Office; January 2007.
- World Health Organization. *Laboratory Biosafety Manual*. Geneva: World Health Organization; 2004.
- Clinical and Laboratory Standards Institute. *Protection of Laboratory Workers from Occupationally Acquired Infections: Approved Guideline—Third Edition*. CLSI Document M29-A3. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute. 2005.

16. Primus FJ, Kelly EA, Hansen HJ, Goldenberg DM. "Sandwich"-Type Immunoassay of Carcinoembryonic Antigen in Patients Receiving Murine Monoclonal Antibodies for Diagnosis and Therapy. *Clin Chem* 1988;34:261-4.
17. Schroff RW, Foon KA, Beatty SM, Oldham RK, Morgan Jr AC. Human Anti-Murine Immunoglobulin Responses in Patients Receiving Monoclonal Antibody Therapy. *Cancer Res* 1985;45:879-85.
18. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Evaluation of Precision Performance of Clinical Chemistry Devices - Second Edition; Tentative Guideline. NCCLS Document EP5-T2, March 1992.
19. Passing H, Bablok W. A New Biometrical Procedure for Testing the Equality of Measurements from Two Different Analytical Methods. Application of Linear Regression Procedures for Method Comparison Studies in Clinical Chemistry, Part 1. *J Clin Chem Clin Biochem*, 21:11, 709-720 (1983).

AxSYM and ARCHITECT are trademarks of Abbott Laboratories, Abbott Park, IL, USA.



Abbott Laboratories
Diagnostics Division
Abbott Park, IL 60064 USA



ABBOTT
Max-Planck-Ring 2
65205 Wiesbaden
Germany
+49-6122-580

Manufactured for
Abbott Laboratories, Abbott Park IL
by
Abbott Diagnostics International, LTD. Barceloneta, Puerto Rico

October, 2007
©1994, 2007 Abbott Laboratories



en
LH

REF 7A61

34-5462/R10

LH

Customer Service

United States: 1-877-4ABBOTT

International: Call your Abbott Representative

This package insert must be read carefully prior to product use. Package insert instructions must be followed accordingly. Reliability of assay results cannot be guaranteed if there are any deviations from the instructions in this package insert.

Read Highlighted Changes
Revised June, 2009

Key to symbols used

REF List Number	LOT Lot Number
IVD <i>In Vitro</i> Diagnostic Medical Device	Expiration Date
Caution, consult accompanying documents	STANDARD CAL A Standard Calibrator (A-F)
Store at 2-8°C	CONTROL L Control Low, Medium, High (L, M, H)
Store at 15-30°C	REAGENT PACK Reagent Pack
Consult instructions for use	SAMPLE CUPS Sample Cups
MATRIX CELLS Matrix Cells	MASTER CAL 1 Master Calibrator (1, 2)
Manufacturer	REACTION VESSELS Reaction Vessels
	EC/REP Authorized Representative

See **REAGENTS** section for a full explanation of symbols used in reagent component naming.

Abbott Laboratories
Diagnostics Division
Abbott Park, IL 60064 USA

Printed in USA

WARNING

Specimens from patients who have received preparations of mouse monoclonal antibodies for diagnosis or therapy may contain human anti-mouse antibodies (HAMA). Such specimens may show either falsely elevated or depressed values when tested with assay kits which employ mouse monoclonal antibodies. These specimens should not be assayed with the AxSYM LH assay. Refer to the **LIMITATIONS OF THE PROCEDURE** section in this assay package insert.

NAME

LH - Luteinizing Hormone

INTENDED USE

AxSYM LH is a Microparticle Enzyme Immunoassay (MEIA) for the quantitative determination of luteinizing hormone (LH) in human serum or plasma.

SUMMARY AND EXPLANATION OF THE TEST

Human luteinizing hormone (LH, lutropin) is a glycoprotein hormone with two dissimilar subunits (α and β). LH has a molecular weight of approximately 30,000 daltons.¹ The α -subunit of LH contains 92 amino acid residues and is essentially identical to the α -subunits of follicle stimulating hormone (FSH, follitropin), thyroid stimulating hormone (TSH, thyrotropin), and human chorionic gonadotropin (hCG).^{1,4} The β -subunit of LH contains 112 amino acid residues and is considerably different from that of FSH and TSH.^{1,4,5} However, the β -subunits of LH and hCG are very similar. The structural similarities between LH and hCG are responsible for the observed similarity in biological properties.^{1,5,6}

LH, together with FSH, is secreted by the gonadotroph cells in the pituitary^{5,7} in response to the secretion of the gonadotropin releasing hormone (LHRH, GnRH) from the medial basal hypothalamus.⁸⁻¹⁰ Ovarian steroids, principally estrogens, modulate the secretion of LH and FSH which in turn regulate the menstrual cycle in females. When the follicle, and the ovum contained within it, reach maturity, a surge of LH causes the follicle to rupture releasing the ovum. The follicular remnant is transformed into a corpus luteum which secretes progesterone and estradiol. During the follicular and luteal phases, LH concentrations are much lower than the levels observed at the time of the LH surge. During the follicular and luteal phases, the estrogens exert a negative feedback on the release of LH. Shortly before the mid-cycle surge in LH, ovarian steroids, specifically, estradiol, exert a positive feedback on LH release.¹¹⁻¹³

Determination of the concentration of LH is essential for the prediction of ovulation, in the evaluation of infertility, and the diagnosis of pituitary and gonadal disorders.^{11,14} Increasing concentrations of LH precede ovulation and in cases in which the period of optimal fertility needs to be defined for the timing of intercourse or artificial insemination, daily concentrations of LH are important for the prediction of ovulation. More frequent sampling is required if the precise time of follicular rupture is needed for egg aspiration for *in vitro* fertilization.¹⁵

At menopause, or following ovariectomy in women, concentrations of estrogens decline to low levels. The lowered concentrations of estrogens result in a loss of the negative feedback on gonadotropin release. The consequence is an increase in the concentrations of LH and FSH.^{11,15,16}

The primary role of LH in the male is to stimulate the production of testosterone by the Leydig cells. LH, through the production of testosterone together with FSH, regulates spermatogenesis in the Sertoli cells of the seminiferous tubules of the testes. Testosterone exerts a negative feedback on the release of LH.¹⁴

In sexually mature adults, gonadotropin deficiency is usually an early indication of the development of panhypopituitarism. Low concentrations of LH, FSH, and steroids are observed with this disorder. In contrast, gonadotropin secreting tumors of the hypothalamus and pituitary result in elevated concentrations of LH and FSH.¹⁵

Gonadal failure, a cause of infertility, is indicated by elevated concentrations of LH and FSH accompanied by low concentrations of gonadal steroids.^{11,14,15} In the female, elevated concentrations of LH can indicate primary amenorrhea,¹¹ menopause,^{11,15,16} premature ovarian failure,^{15,17} polycystic ovarian syndrome,^{17,18} or hypergonadotropic hypogonadism.^{11,15} In the male, elevated concentrations of LH can result from primary testicular failure, seminiferous tubule dysgenesis (Klinefelter's syndrome), Sertoli cell failure, anorchia, or hypergonadotropic hypogonadism.^{19,20}

BIOLOGICAL PRINCIPLES OF THE PROCEDURE

AxSYM LH is based on Microparticle Enzyme Immunoassay (MEIA) technology.

The AxSYM LH Reagents and sample are pipetted in the following sequence:

SAMPLING CENTER

- Sample and all AxSYM LH reagents required for one test are pipetted by the Sampling Probe into various wells of a reaction vessel (RV).
- The Sampling Probe delivers the sample, Anti- β LH Coated Microparticles and TRIS Buffer into a well of the RV.

The RV is immediately transferred into the Processing Center. Further pipetting is done in the Processing Center with the Processing Probe.

PROCESSING CENTER

- The LH binds to the Anti- β LH Coated Microparticles forming an antibody-antigen complex.
- An aliquot of the reaction mixture, containing the antibody-antigen complex bound to the microparticles, is transferred to the matrix cell. The microparticles bind irreversibly to the glass fiber matrix.
- The matrix cell is washed to remove unbound materials.
- The Anti- α LH subunit specific Alkaline Phosphatase Conjugate is dispensed onto the matrix cell and binds with the antibody-antigen complex.
- The matrix cell is washed to remove unbound materials.
- The substrate, 4-Methylumbelliferyl Phosphate, is added to the matrix cell and the fluorescent product is measured by the MEIA optical assembly.

For further information, refer to the AxSYM System Operations Manual, Section 3.

REAGENTS

REAGENT PACK, 100 Tests

AxSYM LH Reagent Pack (7A61-22)*

- 1 Bottle (7.5 mL) Anti-LH (Mouse, Monoclonal) Coated Microparticles in TRIS buffer. Preservative: Sodium Azide. (Reagent Bottle 1)
- 1 Bottle (14.2 mL) Anti-LH (Goat, Polyclonal): Alkaline Phosphatase Conjugate in TRIS buffer with protein stabilizers. Minimum concentration: 0.5 μ g/mL. Preservative: Sodium Azide. (Reagent Bottle 2)
- 1 Bottle (26.5 mL) TRIS Buffer with 0.3M Sodium Chloride. Preservatives: Sodium Azide and Antimicrobial Agents. (Reagent Bottle 3)

*7A61-67 includes an AxSYM LH Reagent Pack (100 tests), reaction vessels (100 each) and matrix cells (100 each). 7A61-22 includes these items for international shipments.

CALIBRATORS

AxSYM LH Master Calibrators (7A61-32)

2 Bottles (4 mL each) of AxSYM LH Master Calibrators. Master Calibrator 1 is calf serum. Master Calibrator 2 contains pituitary LH (human) prepared in calf serum to yield the following concentrations:

Bottle	LH Concentration (mIU/mL)
MASTER CAL 1	0
MASTER CAL 2	25

Preservative: Sodium Azide.

AxSYM LH Standard Calibrators (7A61-02)

6 Bottles (4 mL each) of AxSYM LH Standard Calibrators. Standard Calibrator A is calf serum. Standard Calibrators B-F contain pituitary LH (human) prepared in calf serum to yield the following concentrations:

Bottle	LH Concentration (mIU/mL)
STANDARD CAL A	0
STANDARD CAL B	2
STANDARD CAL C	10
STANDARD CAL D	25
STANDARD CAL E	100
STANDARD CAL F	250

Preservative: Sodium Azide.

The LH calibrators are manufactured gravimetrically and referenced to the World Health Organization (W.H.O.) Luteinizing Hormone (LH) Human, Pituitary 2nd International Standard 80/552 at each concentration.

CONTROLS

AxSYM LH Controls (7A61-12)

3 Bottles (8 mL each) of AxSYM LH Controls contain pituitary LH (human) prepared in processed bovine serum to yield the following concentration ranges:

Bottle	LH Concentration (mIU/mL)	Range (mIU/mL)
CONTROL L	5	3.5 - 6.5
CONTROL M	40	30 - 50
CONTROL H	80	57 - 103

Preservative: Sodium Azide.

OTHER REAGENTS

Solution 1 (MUP) (8A47-04)

SOLUTION 1 MUP 4 Bottles (230 mL each) Solution 1 (MUP) containing 4-Methylumbelliferyl Phosphate, 1.2 mM, in AMP buffer. Preservative: Sodium Azide.

Solution 3 (Matrix Cell Wash) (8A81-04)

SOLUTION 3 MATRIX CELL WASH 4 Bottles (1000 mL each) Solution 3 (Matrix Cell Wash) containing 0.3 M Sodium Chloride in TRIS Buffer. Preservatives: Sodium Azide and Antimicrobial Agents.

Solution 4 (Line Diluent) (8A46)

SOLUTION 4 LINE DILUENT 1 Bottle (10 L) Solution 4 (Line Diluent) containing 0.1 M Phosphate Buffer. Preservatives: Sodium Azide and Antimicrobial Agent.

AxSYM Probe Cleaning Solution (9A35-05)

PROBE CLEANING SOLUTION 2 Bottles (220 mL each) AxSYM Probe Cleaning Solution containing 2% Tetraethylammonium Hydroxide (TEAH).

WARNINGS AND PRECAUTIONS

IVD

SAFETY PRECAUTIONS

CAUTION: This product contains human sourced and/or potentially infectious components. Refer to the **REAGENTS** section of this package insert. No known test method can offer complete assurance that products derived from human sources or inactivated microorganisms will not transmit infection. Therefore, all human sourced materials should be considered potentially infectious. It is recommended that these reagents and human specimens be handled in accordance with the OSHA Standard on Bloodborne Pathogens²¹, Biosafety Level 2²² or other appropriate biosafety practices^{23,24} should be used for materials that contain or are suspected of containing infectious agents.

This product contains sodium azide; for a specific listing, refer to the **REAGENTS** section. Contact with acids liberates very toxic gas. This material and its container must be disposed of in a safe way.

For product not classified as dangerous per European Directive 1999/45/EC as amended - Safety data sheet available for professional user on request.

HANDLING PRECAUTIONS

- Do not use Solution 1 (MUP) beyond the expiration date or a maximum of 14 days on-board the AxSYM System. When loading new Solution 1 (MUP), it is important to immediately tighten the instrument cap for MUP to minimize exposure to air. Prolonged exposure of MUP to air may compromise performance.
- Do not use Reagent Pack beyond the expiration date or a maximum of 336 cumulative hours on-board the AxSYM System.
- Do not mix reagents from different reagent packs.

Refer to the AxSYM System Operations Manual, Sections 7 and 8, for a more detailed discussion of the safety and handling precautions during system operation.

STORAGE INSTRUCTIONS

The AxSYM LH Reagent Pack must be stored at 2-8°C (do not freeze). The AxSYM LH Calibrators and Controls must be stored at 2-8°C. The AxSYM LH Reagent Pack, Calibrators and Controls may be used immediately after removing them from the refrigerator. Calibrators and Controls should be returned to 2-8°C storage immediately after use. Reagents are stable until the expiration date when stored and handled as directed.

NOTE: The AxSYM LH Master Calibrators, Standard Calibrators and Controls are shipped on dry ice and should be stored at 2-8°C after receipt.

The AxSYM LH Reagent Pack may be on-board the AxSYM System for a maximum of 336 cumulative hours; for example, 42 eight hour shifts. Recalibration may be required to obtain maximum on-board reagent stability. More frequent use of controls may be required to monitor reagent performance within the same lot. Refer to the AxSYM System Operations Manual, Sections 2, 5 and Appendices, for further information on tracking on-board time.

Solution 1 (MUP) must be stored at 2-8°C (do not freeze). It may be used immediately after removing it from the refrigerator. It may be on-board the AxSYM System for a maximum of 14 days. After 14 days, it must be discarded.

The AxSYM Probe Cleaning Solution, Solution 3 (Matrix Cell Wash) and Solution 4 (Line Diluent) must be stored at 15-30°C.

INSTRUMENT PROCEDURE

Assay File Installation

The AxSYM LH Assay File must be installed on the AxSYM System from one of the following software disks, prior to performing LH assays:

- 3D51-02, or higher (336 hours on-board Stability)

Refer to the AxSYM System Operations Manual, Section 2, for proper installation procedures.

AxSYM LH Assay Parameters

The default values for the assay parameters used for the AxSYM LH assay are listed below. These parameters can be displayed and edited according to the procedure in the AxSYM System Operations Manual, Section 2. In order to obtain values for the parameters with an asterisk (*), review the specific Assay Parameter screen. Press PRINT to print the assay parameters. Assay parameters that can be edited contain a (>) symbol.

Assay Parameters

1	Long Assay Name (English): LH
6	Abbrev Assay Name (English): LH
11	Assay Number: 25
12	Assay Version: *
13	Calibration Version: *
14	Assay File Revision: *
15	Assay Enabled > ON
17	Assay Type: MEIA
18	Standard Cal Reps > 2
19	Master Cal Reps > 2
21	Cal A Concentration: 0.00
22	Cal B Concentration: 2.00
23	Cal C Concentration: 10.00
24	Cal D Concentration: 25.00
25	Cal E Concentration: 100.00
26	Cal F Concentration: 250.00
27	Master Calibrator 1 Concentration: 0.00
28	Master Calibrator 2 Concentration: 25.00
43	Default Dilution Protocol > UNDILUTED
44	Default Calibration Method > Standard Cal
45	Selected Result Concentration Units > mIU/mL
46	Selected Result Decimal Places > 2
64	Max Intercept-Max MUP intercept: *
65	Min Intercept-Min MUP intercept: *
66	Upper limit for NRMSE for low rates: *
67	Upper limit for NRMSE for high rates: *
68	Max Rate-Max rate used to check Min MUP Intercept: *
69	Min Rate-Rate cutoff for NRMSE and Corr. Coef.: *
70	Min correlation coefficient for low rates: *
71	Min correlation coefficient for high rates: *
72	MUP T Delay-Time delay following MUP: *
73	Low Limit-Normal/Therapeutic Range lower limit > 0.00
74	High Limit-Normal/Therapeutic Range upper limit > 0.00
75	Low Extreme Value > 0.00
76	High Extreme Value > 0.00
91	Low Range Undiluted: *
92	High Range Undiluted: *

NOTE: Parameter 45 can be edited to an alternate result unit (IU/L).

Refer to the AxSYM System Operations Manual for a detailed description of Instrument Procedures.

SAMPLE COLLECTION AND PREPARATION FOR ANALYSIS

- Human serum (including serum collected in serum separator tubes) or plasma (collected in sodium heparin or tripotassium EDTA) may be used in the AxSYM LH Assay. Follow the manufacturer's processing instructions for serum or plasma collection tubes.
- Ensure that complete clot formation has taken place prior to centrifugation. Some specimens, especially those from patients receiving anticoagulant or thrombolytic therapy, may exhibit increased clotting time. If the specimen is centrifuged before a complete clot forms, the presence of fibrin may cause erroneous results.
- For optimal results, specimens should be free of fibrin, red blood cells or other particulate matter.
- Patient specimens should be mixed and centrifuged after any freeze-thaw cycle or to remove red cells or particulate matter.
- Multiple freeze-thaw cycles should be avoided. Specimens must be mixed thoroughly after thawing, by LOW speed vortexing or gently inverting, and centrifuged prior to use to remove particulate matter and to ensure consistency in the results.

- Specimens may be stored for up to 24 hours at 2-8°C prior to being tested. If testing will be delayed more than 24 hours, serum or plasma should be separated from the clot or red blood cells and stored frozen (-10°C or colder). Specimens have been stored frozen at -10°C or colder for 12 months and no performance difference was seen.
- To minimize the effects of evaporation, all samples (patient specimens, controls and calibrators) should be tested within 3 hours of being placed on-board the AxSYM System. Refer to the AxSYM System Operations Manual, Section 5, for a more detailed discussion of on-board sample storage constraints.
- Inspect all samples for bubbles. Remove bubbles prior to analysis.
- When shipped, specimens must be packaged and labeled in compliance with applicable federal and international regulations covering the transport of clinical samples and etiologic agents.

SAMPLE VOLUME

The sample volume required to perform a single LH test on the AxSYM System varies according to the different sample containers. For sample cups, both a ROUTINE and a STAT test requires 150 µL. For every additional LH test performed (ROUTINE or STAT) from the same sample container, an additional 100 µL of sample will be required.

The sample cup minimum volume for both STAT and ROUTINE tests are calculated by the AxSYM System. It will be displayed on the Order screen at the time the test(s) is(are) ordered and printed on the Orderlist Report. When using Host Order Query, the Order screen information and Orderlist Report are not available. Refer to the AxSYM System Operations Manual, Section 5, Ordering Patient Samples, for a description of the Host Order Query Option.

If the assay is configured for auto retest, the additional sample volume needed for the retest will not be displayed on the Order screen at the time the test(s) is(are) ordered. Therefore, the total volume should include the additional 100 µL of sample.

To obtain the recommended volume requirements for the AxSYM LH Calibrators and Controls, hold the bottles vertically and dispense 6 drops of each Calibrator or 4 drops of each Control into each respective sample cup.

Refer to the AxSYM System Operations Manual, Section 5, for sample volume requirements in primary or aliquot tubes and calibrator/control requirements for multiple reagent lots.

AxSYM LH PROCEDURE

Materials Provided

- 7A61-67 AxSYM LH Reagent Kit, containing:
AxSYM LH **REAGENT PACK**
100 **REACTION VESSELS**
100 **MATRIX CELLS**

Materials Required But Not Provided

- AxSYM System
- 7A61-12 AxSYM LH Controls
- 7A61-02 AxSYM LH Standard Calibrators or
- 7A61-32 AxSYM LH Master Calibrators
- 8A47-04 **SOLUTION 1 MUP**
- 8A81-04 **SOLUTION 3 MATRIX CELL WASH**
- 8A46 **SOLUTION 4 LINE DILUENT**
- 9A35-05 AxSYM **PROBE CLEANING SOLUTION**
- 8A76-01 **SAMPLE CUPS**
- Pipettes/pipette tips (optional) to deliver the volumes specified on the Order screen.

CAUTION:

- When manually dispensing sample into sample cups, verify that the dispensing equipment does not introduce cross contamination and delivers the specified sample volume.
- For optimal performance, it is important to follow the routine maintenance procedures defined in the AxSYM System Operations Manual, Section 9. If your laboratory requires more frequent maintenance, follow those procedures.

EXPECTED VALUES

Specimens were drawn from 19 normal males, 26 post-menopausal females and daily from 26 normal cycling females. For this study, the follicular phase was defined as the period of time from 12 days to 4 days prior to the mid-cycle peak. The luteal phase was defined as the period of time from 4 days to 11 days following the mid-cycle peak. Cycle days were synchronized to the mid-cycle peak, the day on which the LH concentration was most elevated.

A summary of the data, using the AxSYM LH assay, for the expected normal ranges, is presented in the following table:

	n	LH Value (mIU/mL)			
		Mean	Range		
Males	19	5	2 - 12		
Normally Menstruating Females					
Follicular Phase	96	6	1 - 18		
Mid-Cycle Peak	21	44	24 - 105		
Luteal Phase	92	5	0.4 - 20		
Post-menopausal Females	26	34	15 - 62		

It is recommended that each laboratory establish its own normal range.

SPECIFIC PERFORMANCE CHARACTERISTICS

PRECISION

Precision was determined as described in National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS) protocol EP5-T2.²⁷ A three member bovine serum based panel was assayed, using a single lot of reagents, in replicates of 2 at two separate times per day for twenty days. Data from this study are summarized in the following table.

PANEL MEMBER 1

Instrument	Mean Conc. Value (mIU/mL)		Within Run		Between Run		Between Day		Total Run	
	n	SD	CV(%)	SD	CV(%)	SD	CV(%)	SD	CV(%)	
1	80	4.61	0.21	4.57	0.09	1.88	0.08	1.73	0.24	5.23
2	80	4.41	0.18	4.15	0.18	4.00	0.16	3.72	0.30	6.86
3	80	4.85	0.22	4.50	0.21	4.33	0.09	1.79	0.32	6.49
4	80	4.12	0.27	6.64	0.26	6.39	0.00	0.00	0.38	9.21

PANEL MEMBER 2

Instrument	Mean Conc. Value (mIU/mL)		Within Run		Between Run		Between Day		Total Run	
	n	SD	CV(%)	SD	CV(%)	SD	CV(%)	SD	CV(%)	
1	80	39.88	1.71	4.28	0.99	2.49	1.43	3.58	2.44	6.11
2	80	36.32	2.04	5.62	1.78	4.90	0.00	0.00	2.71	7.46
3	80	41.36	1.84	4.44	2.87	6.93	0.00	0.00	3.41	8.23
4	80	34.97	1.56	4.46	1.41	4.03	0.74	2.13	2.23	6.38

PANEL MEMBER 3

Instrument	Mean Conc. Value (mIU/mL)		Within Run		Between Run		Between Day		Total Run	
	n	SD	CV(%)	SD	CV(%)	SD	CV(%)	SD	CV(%)	
1	80	79.11	3.96	4.51	0.00	0.00	3.11	3.93	4.73	5.98
2	80	70.98	3.53	4.98	2.54	3.58	2.24	3.16	4.90	6.90
3	80	81.85	5.48	6.71	6.07	7.43	0.00	0.00	8.17	10.01
4	80	67.93	4.56	6.71	2.57	3.93	1.74	2.56	5.56	8.19

RECOVERY

Known concentrations of LH were added to 5 human serum samples. The concentration of LH was determined using the AxSYM LH assay and the resulting percent recovery was calculated.

Sample	Endogenous Level (mIU/mL)	LH Added (mIU/mL)	Value Obtained (mIU/mL)	Percent (%) Recovery*
1	32.90	22	53.20	92
2	0.51	40	37.00	91
3	1.80	89	81.70	90
4	4.10	142	139.80	96
5	18.90	200	228.00	105

Average Percent Recovery: 94.8%

*% Recovery = $\frac{\text{LH Value Obtained (mIU/mL)} - \text{Endogenous Level (mIU/mL)}}{\text{LH Added (mIU/mL)}} \times 100$

SENSITIVITY

The sensitivity of the AxSYM LH Assay was calculated to be 0.5 mIU/mL (n = 51 runs in replicates of 10). This sensitivity is defined as the concentration at 2 standard deviations from the AxSYM LH Calibrator A (0 mIU/mL) and represents the lowest measurable concentration of LH that can be distinguished from zero.

SPECIFICITY

Serum specimens, containing low levels of LH, were supplemented with human chorionic gonadotropin (hCG), follicle stimulating hormone (FSH), or thyroid stimulating hormone (TSH) at specific levels. The results follow.

Potential Cross Reactant	Concentration Range Tested	Mean Cross Reactivity (%)
hCG	1 x 10 ⁶ (mIU/mL)	0.02
FSH	2000 (mIU/mL)	0.00
TSH	2000 (uIU/mL)	3.50

INTERFERENCE

The AxSYM LH assay demonstrated the stated interference in the presence of the following:

- Bilirubin < 10% interference at 20 mg/dL
- Hemoglobin < 10% interference at 1000 mg/dL
- Triglycerides < 5% interference at 1000 mg/dL

ACCURACY BY CORRELATION

The AxSYM LH assay was compared to a commercially available diagnostic kit. The results of the specimen testing are shown in the following table.

Manufacturer	Number of Observations	Intercept	Slope	Correlation Coefficient
Abbott AxSYM LH 2nd IS	100	0.16	1.03	0.99
vs. Abbott AxSYM LH 1st IRP				

In this evaluation, serum specimens tested ranged from 1.97 to 211.76 mIU/mL by AxSYM LH 2nd International Standard referenced materials.

BIBLIOGRAPHY

- Pierce JG, Parsons TF. Glycoprotein Hormones: Structure and Function. *Annu Rev Biochem* 1981;50:465-95.
- Shome B, Parlow AF. Human Follicle Stimulating Hormone (hFSH): First Proposal For the Amino Acid Sequence of the α -Subunit and First Demonstration of its Identity with the α -Subunit of Human Luteinizing Hormone (hLH). *J Clin Endocrinol Metab* 1974;39:199-202.
- Sairam MR, Li CH. Human Pituitary Thyrotropin: Isolation and Chemical Characterization of its Subunits. *Biochem Biophys Res Commun* 1973;51:336-42.
- Vaitukaitis JL, Ross GT, Braunstein GD, et al. Gonadotropins and Their Subunits: Basic and Clinical Studies. *Recent Prog Horm Res* 1976;32:289-331.
- Bishop WH, Nureddin A, Ryan RJ. Pituitary Luteinizing and Follicle-Stimulating Hormones. In: Parsons JA, editor. *Peptide Hormones*. Baltimore: University Park Press, 1976:273-98.
- Keutmann HT, Williams RM, Ryan RJ. Structure of Human Luteinizing Hormone Beta Subunit: Evidence for a Related Carboxyl-Terminal Sequence Among Certain Peptide Hormones. *Biochem Biophys Res Commun* 1979;90:842-8.
- Daughaday WH. The Adenohypophysis. In: Wilson JD and Foster DW, editors. *Williams Textbook of Endocrinology*. Philadelphia: Saunders, 1985:80-3.
- Schally AV, Arimura A, Kastin AJ, et al. Gonadotropin-Releasing Hormone: One Polypeptide Regulates Secretion of Luteinizing and Follicle-Stimulating Hormones. *Science* 1971;173:1036-8.
- Harris GW, Nathani F. The Hypothalamus and Control of Ovulation. *Br Med Bull* 1970;26:3-9.
- Knobil E. The Neuroendocrine Control of the Menstrual Cycle. *Recent Prog Horm Res* 1980;36:53-88.
- Ross GT. Disorders of the Ovary and Female Reproductive Tract. In: Wilson JD and Foster DW, editors. *Williams Textbook of Endocrinology*. Philadelphia: Saunders, 1985:205-58.

12. Vande Wiele RL, Bogumil J, Dyrenfurth I, *et al.* Mechanisms Regulating the Menstrual Cycle in Women. *Recent Prog Horm Res* 1970;26:63-103.
13. Bonnar J. Gynaecology and Obstetrics: The Hypothalamus and Reproductive Function. In: Scott RB and Walker RM, editors. *The Medical Annual*. Bristol (England): J Wright & Sons, 1973:251-8.
14. Griffin JE, Wilson JD. Disorders of the Testes and Male Reproductive Tract. In: Wilson JD and Foster DW, editors. *Williams Textbook of Endocrinology*. Philadelphia: Saunders, 1985:259-311.
15. Beastall GH, *et al.* Assays for Follicle Stimulating Hormone and Luteinizing Hormone: Guidelines for the Provision of a Clinical Biochemistry Service. *Ann Clin Biochem* 1987;24:246-62.
16. Judd HL. Hormonal Dynamics Associated with the Menopause. *Clin Obstet Gynecol* 1976;19:775-88.
17. Kletzky OA, Davajan V. Differential Diagnosis of Secondary Amenorrhea. In: Mishell DR Jr, Brenner PF, editors. *Management of Common Problems in Obstetrics and Gynecology*. Oradell: Medical Economics Books, 1983:352-6.
18. Lachelin G. The Polycystic Ovary Syndrome. In: Studd J, editor. *Prog Obstet Gynecol*. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1984:290-301.
19. Franchimont P. Human Gonadotropin Secretion in Male Subjects. In: James VHT, Serio M and Martini L, editors. *The Endocrine Function of the Human Testis*. New York: Academic Press, 1973:439-58.
20. Marshall JC. Investigative Procedures. *J Clin Endocrinol Metab* 1975;4:545-67.
21. US Department of Labor, Occupational Safety and Health Administration, 29 CFR Part 1910.1030, Bloodborne pathogens.
22. US Department of Health and Human Services. *Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories*. 5th ed. Washington, DC: US Government Printing Office; January 2007.
23. World Health Organization. *Laboratory Biosafety Manual*. 3rd ed. Geneva: World Health Organization; 2004.
24. Clinical and Laboratory Standards Institute. *Protection of Laboratory Workers from Occupationally Acquired Infections: Approved Guideline-Third Edition*. CLSI Document M29-A3. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2005.
25. Primus FJ, Kelly EA, Hansen HJ, Goldenberg DM. "Sandwich"-Type Immunoassay of Carcinoembryonic Antigen in Patients Receiving Murine Monoclonal Antibodies for Diagnosis and Therapy. *Clin Chem* 1988;34:261-4.
26. Schrott RW, Foon KA, Beatty SM, Oldham RK, Morgan Jr AC. Human Anti-Murine Immunoglobulin Responses in Patients Receiving Monoclonal Antibody Therapy. *Cancer Res* 1985;45:879-85.
27. National Committee for Clinical Laboratory Standards. *Evaluation of Precision Performance of Clinical Chemistry Devices - Second Edition; Tentative Guideline*. NCCLS Document EP5-T2, March 1992.

AxSYM is a trademark of Abbott Laboratories in various jurisdictions.



EC REP ABBOTT
Max-Planck-Ring 2
65205 Wiesbaden
Germany
+49-6122-580



Manufactured for
Abbott Laboratories, Abbott Park IL
by
Abbott Diagnostics International, LTD. Barceloneta, Puerto Rico

June, 2009
©2003, 2009 Abbott Laboratories



E

Prolactin

REF 7A62

34-4223/R11

IVD



Prolactin

Customer Service

United States: 1-877-4ABBOTT

International: Call your Abbott Representative

Read Highlighted Changes

Revised July, 2006

This package insert must be read carefully prior to product use. Package insert instructions must be followed accordingly. Reliability of assay results cannot be guaranteed if there are any deviations from the instructions in this package insert.

Key to symbols used

REF	List Number	LOT	Lot Number
IVD	<i>In Vitro</i> Diagnostic Medical Device		Expiration Date
	Store at 2-8°C	MASTER CAL 1	Master Calibrator (1, 2)
	Store at 15-30°C	CAL A	Calibrator (A-F)
	CAUTION: Consult accompanying documents	CONTROL L	Control Low, Medium, High (L, M, H)
	Consult instructions for use	REACTION VESSELS	Reaction Vessels
	Abbott Laboratories Diagnostics Division Abbott Park, IL 60064 USA	REAGENT PACK	Reagent Pack
EC REP	Authorized Representative	MATRIX CELLS	Matrix Cells
		SAMPLE CUPS	Sample Cups

See **REAGENTS** section for a full explanation of symbols used in reagent component naming.

Abbott Laboratories
Diagnostics Division
Abbott Park, IL 60064 USA

Printed in USA

WARNING: Specimens from patients who have received preparations of mouse monoclonal antibodies for diagnosis or therapy may contain human anti-mouse antibodies (HAMA). Such specimens may show either falsely elevated or depressed values when tested with assay kits which employ mouse monoclonal antibodies. These specimens should not be assayed with the AxSYM Prolactin assay. Refer to the **LIMITATIONS OF THE PROCEDURE** section in this assay package insert.

NAME

Prolactin

INTENDED USE

AxSYM Prolactin is a Microparticle Enzyme Immunoassay (MEIA) for the quantitative determination of prolactin in human serum or plasma.

SUMMARY AND EXPLANATION OF THE TEST

Human prolactin (hPRL) is a single chain polypeptide of 199 amino acids and a molecular weight of approximately 23,000 daltons. Its existence as a distinct chemical entity, separate from growth hormone, was established through a series of studies between 1965 and 1971.^{1,2} Prolactin is produced by the anterior pituitary and its secretion is regulated physiologically by inhibitory³ and releasing⁴ factors of the hypothalamus. Prolactin appears in the blood promptly after administration of thyrotropin-releasing hormone (TRH).^{4,5} The major physiologic action of prolactin is the initiation and maintenance of lactation in women.

Hyperprolactinemia has been established as a common cause of infertility and gonadal disorders in men and women. Prolactin has been shown to inhibit the secretion of ovarian steroids^{6,7} and to interfere with follicle maturation⁷ and the secretion of LH and FSH⁸ in the human female. Measurement of elevated serum prolactin levels may provide the first quantitative evidence of pituitary dysfunction.⁹ Quantitation of prolactin levels is also of interest in the evaluation and management of patients with amenorrhea and galactorrhea.¹⁰

Various factors other than disease states have been found to influence the prolactin levels. Factors which increase prolactin concentrations include: pregnancy, breast stimulation, stress, coitus, administration of estrogens, progesterone, androgens, some psychotropic and antihypertensive drugs, and TRH.^{10,11} Factors which decrease prolactin concentrations include the administration of L-dopa and bromocriptine.^{10,11}

BIOLOGICAL PRINCIPLES OF THE PROCEDURE

AxSYM Prolactin is based on Microparticle Enzyme Immunoassay (MEIA) technology.

The AxSYM Prolactin Reagents and sample are pipetted in the following sequence:

SAMPLING CENTER

- Sample and all AxSYM Prolactin reagents required for one test are pipetted by the Sampling Probe into various wells of a reaction vessel (RV).

The RV is immediately transferred into the Processing Center. Further pipetting is done in the Processing Center with the Processing Probe.

PROCESSING CENTER

- Sample, AxSYM Prolactin Assay Diluent, Anti-Prolactin: Alkaline Phosphatase Conjugate and Anti-Prolactin Coated Microparticles are pipetted into one well of the RV.
- The prolactin binds to both the enzyme-labeled antibody, and the antibody coated microparticles, forming an antibody-antigen-antibody complex.
- An aliquot of the antibody-antigen-antibody complex is transferred to the matrix cell. The microparticles bind irreversibly to the glass fiber matrix.
- The matrix cell is washed to remove unbound material.
- The substrate, 4-Methylumbelliferyl Phosphate, is added to the matrix cell and the fluorescent product is measured by the MEIA optical assembly.

For further information, refer to the AxSYM System Operations Manual, Section 3.

REAGENTS

REAGENT PACK, 100 Tests

AxSYM Prolactin Reagent Pack (7A62-22)*

- 1 Bottle (9.3 mL) Anti-Prolactin (Mouse, Monoclonal) Coated Microparticles in TRIS buffer. Preservative: Sodium Azide (Reagent Bottle 1)
- 1 Bottle (9.0 mL) Anti-Prolactin (Rabbit, Polyclonal): Alkaline Phosphatase Conjugate in TRIS buffer with protein stabilizers. Minimum concentration: 0.1 µg/mL. Preservative: Sodium Azide (Reagent Bottle 2)
- 1 Bottle (11.4 mL) Assay Diluent, rabbit serum. Preservative: Sodium Azide (Reagent Bottle 3)

*7A62-67 includes an AxSYM Prolactin Reagent Pack (100 tests), reaction vessels (100 each) and matrix cells (100 each). 7A62-22 includes these items for international shipments.

CALIBRATORS

AxSYM Prolactin Master Calibrators (7A62-33)

1 Bottle (4 mL) AxSYM Prolactin Master Calibrator 1 contains: TRIS buffer with protein stabilizers.

1 Bottle (4 mL) AxSYM Prolactin Master Calibrator 2 contains: Prolactin (human) in TRIS buffer with protein stabilizers.

The Master Calibrators yield the following concentrations:

Bottle	Prolactin Concentration (ng/mL or µg/L)
MASTER CAL 1	0
MASTER CAL 2	30

Preservative: Sodium Azide.

Prolactin Calibrators (9C07-02)

1 Bottle (4 mL) Prolactin Calibrator A contains: TRIS buffer with protein stabilizers.

5 Bottles (4 mL each) Prolactin Calibrators B-F contain: Prolactin (human) in TRIS buffer with protein stabilizers.

Calibrators A-F yield the following concentrations:

Bottle	Prolactin Concentration (ng/mL or µg/L)
CAL A	0
CAL B	5
CAL C	10
CAL D	30
CAL E	80
CAL F	200

Preservative: Sodium Azide.

The Prolactin Calibrators are manufactured gravimetrically and referenced to the World Health Organization (WHO) Prolactin 3rd International Standard 84/500 at each concentration level.

To automatically have the ng/mL results converted by the instrument to mIU/L or µg/L, relative to WHO 3rd IS 84/500, refer to the NOTE box following the Prolactin Assay Parameters under

INSTRUMENT PROCEDURE.

CONTROLS

Prolactin Controls (9C07-11)

3 Bottles (8 mL each) of Prolactin Controls contain prolactin (human) prepared in TRIS buffer with protein stabilizers to yield the following concentration ranges:

Bottle	Prolactin Concentration		Range	
	(ng/mL or µg/L)	(mIU/L)	(ng/mL or µg/L)	(mIU/L)
CONTROL L	8	170	6 - 10	127 - 212
CONTROL M	20	424	16 - 24	339 - 509
CONTROL H	40	848	32 - 48	678 - 1018

Preservative: Sodium Azide.

The AxSYM Prolactin reporting unit is factory set to ng/mL. An alternate result unit of mIU/L or µg/L may be selected for reporting results (Assay Parameter 45).

OTHER REAGENTS

Solution 1 (MUP) (8A47-04)

SOLUTION 1 MUP 4 Bottles (230 mL each) Solution 1 (MUP) containing 4-Methylumbelliferyl Phosphate, 1.2 mM, in AMP buffer. Preservative: Sodium Azide.

Solution 3 (Matrix Cell Wash) (8A81-04)

SOLUTION 3 MATRIX CELL WASH 4 Bottles (1000 mL each) Solution 3 (Matrix Cell Wash) containing 0.3 M Sodium Chloride in TRIS Buffer. Preservatives: Sodium Azide and Antimicrobial Agents.

Solution 4 (Line Diluent) (8A46)

SOLUTION 4 LINE DILUENT 1 Bottle (10 L) Solution 4 (Line Diluent) containing 0.1 M Phosphate Buffer. Preservatives: Sodium Azide and Antimicrobial Agent.


AxSYM Probe Cleaning Solution (9A35-05)

PROBE CLEANING SOLUTION 2 Bottles (220 mL each) AxSYM Probe Cleaning Solution containing 2% Tetraethylammonium Hydroxide (TEAH).

WARNINGS AND PRECAUTIONS

For In Vitro Diagnostic Use.

SAFETY PRECAUTIONS

-  **CAUTION:** This product contains human sourced and/or potentially infectious components. For a specific listing, refer to the **REAGENTS** section of this package insert. No known test method can offer complete assurance that products derived from human sources or inactivated microorganisms will not transmit infection. Therefore, all human sourced materials should be considered potentially infectious. It is recommended that these reagents and human specimens be handled in accordance with the OSHA Standard on Bloodborne Pathogens.¹² Biosafety Level 2¹³ or other appropriate biosafety practices^{14,15} should be used for materials that contain or are suspected of containing infectious agents.
- This product contains sodium azide; for a specific listing, refer to the **REAGENTS** section. Contact with acids liberates very toxic gas. This material and its container must be disposed of in a safe way.


For product not classified as dangerous per European Directive 1999/45/EC as amended - Safety data sheet available for professional user on request.

HANDLING PRECAUTIONS

- Do not use Solution 1 (MUP) beyond the expiration date or a maximum of 14 days on-board the AxSYM System. When loading new Solution 1 (MUP) it is important to immediately tighten the instrument cap for MUP to minimize exposure to air. Prolonged exposure of MUP to air may compromise performance.
- Do not use Reagent Pack beyond the expiration date or a maximum of 336 cumulative hours on-board the AxSYM System.
- Do not mix reagents from different reagent packs.

Additional safety and handling precautions and limitations for the reagent packs, calibrators, controls, patient samples and other reagents are described in the AxSYM System Operations Manual, Sections 7 and 8.


STORAGE INSTRUCTIONS

 The AxSYM Prolactin Reagent Pack must be stored at 2 to 8°C (do not freeze). The Prolactin Calibrators and Controls must be stored at -10°C or colder until use, after thaw at 2-8°C.

The AxSYM Prolactin Reagent Pack may be used immediately after removal from the refrigerator. Calibrators and Controls should be returned to 2 to 8°C storage immediately after use. Reagents are stable until the expiration date when stored and handled as directed.

The AxSYM Prolactin Reagent Pack may be on-board the AxSYM System for a maximum of 336 cumulative hours; for example, 42 eight hour shifts. Recalibration may be required to obtain maximum on-board reagent stability. More frequent use of controls may be required to monitor reagent performance within the same lot. Refer to the AxSYM System Operations Manual, Sections 2, 5 and Appendices, for further information on tracking on-board time.

Solution 1 (MUP) must be stored at 2 to 8°C (do not freeze). It may be used immediately after removing it from the refrigerator. MUP may be on-board the AxSYM System for a maximum of 14 days. After 14 days, it must be discarded.

 The AxSYM Probe Cleaning Solution, Solution 3 (Matrix Cell Wash) and Solution 4 (Line Diluent) must be stored at 15 to 30°C.

INSTRUMENT PROCEDURE

Note: AxSYM Prolactin must only be run with AxSYM System Software Version 3.00 or higher.

Assay File Installation

The AxSYM Prolactin Assay File must be installed on the AxSYM System from the following software disk, prior to performing Prolactin assays:

- 03D51-03, or higher (336 hours on-board Stability)
- Refer to the AxSYM System Operations Manual, Section 2, for proper installation procedures.

AxSYM Prolactin Assay Parameters

The default values for the assay parameters used for the AxSYM Prolactin assay are listed below. These parameters can be displayed and edited according to the procedure in the AxSYM System Operations Manual, Section 2. In order to obtain values for the parameters with an asterisk (*), review the specific Assay Parameter screen. Press PRINT to print the assay parameters. Assay parameters that can be edited contain a (>) symbol.

Assay Parameters	
1	Long Assay Name (English): Prolactin_3IS
6	Abbrev Assay Name (English): PRL_3IS
11	Assay Number: 55
12	Assay Version: *
13	Calibration Version: *
14	Assay File Revision: *
15	Assay Enabled > ON
17	Assay Type: MEIA
18	Standard Cal Reps > 2
19	Master Cal Reps > 2
21	Cal A Concentration: 0.00
22	Cal B Concentration: 5.00
23	Cal C Concentration: 10.00
24	Cal D Concentration: 30.00
25	Cal E Concentration: 80.00
26	Cal F Concentration: 200.00
27	Master Calibrator 1 Concentration: 0.00
28	Master Calibrator 2 Concentration: 30.00
43	Default Dilution Protocol > UNDILUTED
44	Default Calibration Method > Standard Cal
45	Selected Result Concentration Units > ng/mL
46	Selected Result Decimal Places > 2
64	Max Intercept-Max MUP intercept: *
65	Min Intercept-Min MUP intercept: *
66	Upper limit for NRMSE for low rates: *
67	Upper limit for NRMSE for high rates: *
68	Max Rate-Max rate used to check Min MUP Intercept: *
69	Min Rate-Rate cutoff for NRMSE and Corr. Coef.: *
70	Min correlation coefficient for low rates: *
71	Min correlation coefficient for high rates: *
72	MUP T Delay-Time delay following MUP: *
73	Low Limit-Normal/Therapeutic Range lower limit > 0.00

74	High Limit-Normal/Therapeutic Range upper limit > 0.00
75	Low Extreme Value > 0.00
76	High Extreme Value > 0.00
91	Low Range Undiluted: *
92	High Range Undiluted: *

NOTE: Parameter 43 cannot be edited.

Parameter 45 can be edited to an alternate result unit (mIU/L or µg/L).

Refer to the AxSYM System Operations Manual for a detailed description of Instrument Procedures.

SAMPLE COLLECTION AND PREPARATION FOR ANALYSIS

- Serum (including serum collected in separator tubes) or plasma (collected in sodium heparin or tripotassium EDTA) may be used in the AxSYM Prolactin Assay. Follow the manufacturer's processing instructions for serum or plasma collection tubes.
- The AxSYM System does not provide the capability of verifying sample type. It is the responsibility of the operator to verify the correct sample type(s) is(are) used in the Prolactin assay.
- Do not test grossly hemolyzed specimens.
- Ensure that complete clot formation has taken place prior to centrifugation. Some samples, especially those from patients receiving anticoagulant or thrombolytic therapy, may exhibit increased clotting time. If the sample is centrifuged before a complete clot forms, the presence of fibrin may cause erroneous results.
- For optimal results, samples should be free of fibrin, red blood cells or other particulate matter.
- Patient samples should be mixed and centrifuged after any freeze-thaw cycle or to remove red cells or particulate matter.
- Multiple freeze-thaw cycles should be avoided. Samples must be mixed thoroughly after thawing, by LOW speed vortexing or gently inverting, and centrifuged prior to use to remove particulate matter and to ensure consistency in the results.
- Samples may be stored for up to 24 hours at 2 to 8°C prior to being tested. If testing will be delayed more than 24 hours, serum or plasma should be separated from the clot or red blood cells and stored frozen (-10°C or colder). Samples have been stored frozen at -10°C or colder for 12 months and no performance difference was seen.
- To minimize the effects of evaporation, all samples (patient samples, controls and calibrators) should be tested within 3 hours of being placed on-board the AxSYM System. Refer to the AxSYM System Operations Manual, Section 5, for a more detailed discussion of on-board sample storage constraints.
- Inspect all samples for bubbles. Remove bubbles prior to analysis.
- When shipped, samples must be packaged and labeled in compliance with applicable federal and international regulations covering the transport of clinical samples and etiologic agents.

SAMPLE VOLUME

The sample volume required to perform a single Prolactin test on the AxSYM System varies according to the different sample containers. For sample cups, a ROUTINE test requires 150 µL and a STAT test requires 146 µL. For every additional Prolactin test performed (ROUTINE or STAT) from the same sample container, an additional 96 µL of sample will be required.

The sample cup minimum volume for both STAT and ROUTINE tests are calculated by the AxSYM System. It will be displayed on the Order screen at the time the test(s) is(are) ordered, and printed in the Order list report. When using Host Order Query the Order screen information and Order list report are not available.

Refer to the AxSYM System Operations Manual, Section 5: Ordering Patient Samples, for a description of the Host Order Query option.

If the assay is configured for auto retest/reflex, the additional sample volume needed for the retest will not be displayed on the Order screen at the time the test(s) is(are) ordered. Therefore, the total sample volume should include an additional 96 µL sample. Refer to the AxSYM System Operations Manual, Section 2, for details on Automatic Sample Retest Configuration. To obtain the recommended volume requirements for the Prolactin Calibrators and Controls, hold the bottles **vertically** and dispense 6 drops of each Calibrator or 4 drops of each Control into each respective sample cup.

Refer to the AxSYM System Operations Manual, Section 5, for sample volume requirements in primary or aliquot tubes and calibrator/control requirements for multiple reagent lots.

AXSYM PROLACTIN PROCEDURE

Materials Provided

- 7A62-67 AxSYM Prolactin Reagent Kit, containing:
 - AxSYM Prolactin **REAGENT PACK**
 - 100 **REACTION VESSELS**
 - 100 **MATRIX CELLS**

Materials Required But Not Provided

- AxSYM System
- 9C07-11 Prolactin Controls
- 9C07-02 Prolactin Calibrators or
- 7A62-33 AxSYM Prolactin Master Calibrators
- 8A47-04 **SOLUTION 1 MUP**
- 8A81-04 **SOLUTION 3 MATRIX CELL WASH**
- 8A46 **SOLUTION 4 LINE DILUENT**
- 9A35-05 AxSYM **PROBE CLEANING SOLUTION**
- 8A76-01 **SAMPLE CUPS**
- Pipettes/pipette tips (optional) to deliver the volumes specified on the Order screen.

CAUTION:

- When manually dispensing sample into sample cups, verify that the dispensing equipment does not introduce cross contamination and delivers the specified sample volume.
- For optimal performance, it is important to follow the routine maintenance procedures defined in the AxSYM System Operations Manual, Section 9. If your laboratory requires more frequent maintenance, follow those procedures.

Assay Procedure

Sections 5 and 6 of the AxSYM System Operations Manual can be easily removed for use at the instrument. They contain detailed steps for performing assay calibration and sample testing procedures.

Prior to ordering tests, confirm that the System inventory of matrix cells, bulk solutions and waste levels are acceptable.

The Orderlist Report contains sample placement information and sample cup volume requirements for all ordered tests. It is recommended that this report be referenced when loading samples into sample segments.

CAUTION: When operating the AxSYM System, always observe the following:

- The System status must be WARMING, PAUSED, READY or STOPPED before adding or removing sample segments, reagent packs, or reaction vessels (RV's).
- Do not open the Interior Waste Door or the AxSYM Processing Center Cover while any test is in process. If opened, all processing will stop. Tests in process will be terminated and must be repeated.
- When testing is completed, it is recommended that samples and the AxSYM Prolactin Reagent Pack are removed from the Sampling Center to maximize the on-board reagent pack use. Store at 2 to 8°C.

SAMPLE DILUTION PROCEDURES

Automated Dilution Protocol

Prolactin samples **CANNOT** be diluted automatically on the System.

Manual Dilution Protocol

Patient samples with prolactin concentrations reported as greater than 200 ng/mL may be diluted using a manual dilution of sample with the Prolactin Calibrator A (0 ng/mL) or AxSYM Prolactin Master Calibrator 1 (0 ng/mL). The dilution should be performed so that the diluted test results read greater than the sensitivity of the assay (0.6 ng/mL). Perform the test using this manually diluted sample. The concentration reported by the AxSYM System must be multiplied by the manual dilution factor to obtain the final sample concentration.

Final Sample

Concentration = Reported Concentration x Manual Dilution Factor

$$\text{Manual Dilution Factor} = \frac{(\text{Volume of Sample} + \text{Volume of Dilution Reagent})}{\text{Volume of Sample}}$$

QUALITY CONTROL PROCEDURES

CALIBRATION

The AxSYM Prolactin Assay must be calibrated using either a Master Calibration (2-point), or a Standard Calibration (6-point) procedure. The use of a particular calibration procedure is dependent on individual laboratory policy.

Master Calibration

Each AxSYM Prolactin Reagent Pack is shipped with a bar coded label insert that contains the Master Curve information for that specific lot of reagents. When using a lot number for the first time, the bar coded Master Curve information must be entered into the AxSYM System. Refer to the AxSYM System Operations Manual, Section 6, for additional information on entering Master Curve bar codes. Once this bar code information is entered, a Master Calibration must be performed.

To perform an AxSYM Prolactin Master Calibration, test Master Calibrators 1 and 2 in duplicate. A single sample of all levels of prolactin controls must be tested as a means of evaluating the assay calibration.

Standard Calibration

The Standard Calibration procedure may be used without prior entry of the bar coded Master Curve information. To perform an AxSYM Prolactin Standard Calibration, test Calibrators A, B, C, D, E, and F in duplicate. A single sample of all levels of prolactin controls must be tested as a means of evaluating the assay calibration.

Once the AxSYM Prolactin calibration is accepted and stored, all subsequent samples may be tested without further calibration unless:

- A reagent pack with a new lot number is used.
- Control values out of their specified range.

Refer to the AxSYM System Operations Manual, Section 6, for:

- Setting up an assay calibration
- When recalibration may be necessary
- Calibration verification

The AxSYM System verifies that the results of an assay calibration meet the specifications assigned to selected validity parameters. An error message occurs when the calibration fails to meet a specification. Refer to the AxSYM System Operations Manual, Section 10, for an explanation of the corrective actions for the error code. Refer to the AxSYM System Operations Manual, Appendices, for an explanation of the calibration validity parameters that may be used by the AxSYM System.

QUALITY CONTROL

The recommended control requirement for an AxSYM Prolactin Assay is a single sample of all prolactin control levels tested once every 24 hours each day of use. Controls may be placed in any position in the Sample Carousel.

If the quality control procedures in your laboratory require more frequent use of controls to verify test results, follow those procedures.

To achieve maximum on-board reagent stability, more frequent use of controls may be required to monitor reagent performance within the same lot.

Ensure that assay control values are within the concentration ranges specified in the package insert. Refer to **REAGENTS, CONTROLS** section of this package insert for Prolactin Control ranges.

INDICATIONS OF INSTABILITY OR DETERIORATION OF REAGENTS

When a control value is out of the specified range, it may indicate deterioration of the reagents or errors in technique. Associated test results may be invalid and require retesting. Assay recalibration may be indicated. Refer to the AxSYM System Operations Manual, Section 10, Subsection: Observed Problems, for further troubleshooting information. The AxSYM System has a capability to generate a Levey-Jennings plot of each assay's quality control performance. Refer to the AxSYM System Operations Manual, Section 5. At the discretion of the laboratory, selected quality control rules may be applied to the quality control data.

Fluorescence Background Acceptance Criteria

Quality Control with regards to the MUP substrate blank is automatically determined by the instrument and checked under Assay Parameter 64 Max Intercept-Max MUP intercept each time a test result is calculated. If the MUP intercept value is greater than the maximum allowable value, the result is invalid. The test request will be moved to the Exceptions List where it will appear with the message "1064 Invalid test result, intercept too high" and the calculated intercept value. Refer to the AxSYM System Operations Manual, Section 10, when this error message is obtained.

Refer to the AxSYM System Operations Manual, Section 2, for further information on this parameter.

RESULTS

AxSYM Prolactin utilizes a four parameter logistic curve fit (4PLC) data reduction method to generate a standard calibration curve and a Linear Transformation to generate the instrument-specific Master Calibration curve.

Alternate Result Units

The default result unit for AxSYM Prolactin is ng/mL. When selecting the alternate result unit: mIU/L, the conversion factor used by the AxSYM System is 21.2. When selecting the alternate result unit: µg/L, the conversion factor used by the AxSYM System is 1.

Flags

Some results may contain information in the Flags field. For a description of the flags that may appear in this field, refer to the AxSYM System Operations Manual, Sections 1 and 2.

LIMITATIONS OF THE PROCEDURE

- Prolactin levels have been found to be influenced by various factors other than the disease states.^{10,11} Refer to the **SUMMARY AND EXPLANATION OF THE TEST** section in this assay package insert. For diagnostic purposes, the AxSYM Prolactin results should be used in conjunction with other data; e.g., symptoms, results of other tests, clinical impressions, etc.
- Heterophilic antibodies in human serum can react with reagent immunoglobulins, interfering with *in vitro* immunoassays.¹⁹ Patients routinely exposed to animals or to animal serum products can be prone to this interference and anomalous values may be observed. Additional information may be required for diagnosis.
- Prolactin may exist in alternate structural forms (e.g., macroprolactin)^{20,21} which may exhibit variable levels of physiological activity.²² In patients with elevated prolactin results, additional information may be required for diagnosis.

- Specimens from patients who have received preparations of mouse monoclonal antibodies for diagnosis or therapy may contain human anti-mouse antibodies (HAMA). Such specimens may show either falsely elevated or depressed values when tested with assay kits which employ mouse monoclonal antibodies.^{16,17} These specimens should not be assayed with the AxSYM Prolactin assay.

HIGH DOSE HOOK

Samples with prolactin concentrations up to 10,000 ng/mL can be assayed without experiencing a High Dose Hook effect. In some rare pathological conditions, prolactin concentrations may exceed 10,000 ng/mL. These specimens may read lower than the highest calibrator and should be diluted prior to pipetting the sample into the sample well (see Manual Dilution Protocol).

Refer to the **SAMPLE COLLECTION AND PREPARATION FOR ANALYSIS** section in this package insert.

EXPECTED VALUES

The suggested normal range for AxSYM Prolactin is 3.24-29.12 ng/mL. This range represents the prolactin values obtained by testing serum specimens from 256 apparently healthy individuals. These results are provided in the following table.

	n	Prolactin Value (ng/mL)	
		Mean	Range
Males	130	7.93	3.28-19.68
Females	126	9.72	3.24-29.12

It is recommended that each laboratory establish its own normal range.

SPECIFIC PERFORMANCE CHARACTERISTICS

PRECISION

Precision was determined as described in National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS) protocol EP5-T2.¹⁸ A three member buffered protein based panel was assayed, using a single lot of reagents, in replicates of 2 at two separate times per day for twenty days. Data from this study are summarized in the following tables.

PANEL MEMBER 1

Instrument	Mean Conc. Value (ng/mL)	n	Within Run		Between Run		Between Day		Total Run	
			SD	CV(%)	SD	CV(%)	SD	CV(%)	SD	CV(%)
1	8.00	80	0.23	2.81	0.09	1.11	0.15	1.84	0.29	3.54
2	7.74	80	0.26	3.30	0.16	2.01	0.38	4.97	0.49	6.29
3	8.48	80	0.35	4.13	0.23	2.66	0.04	0.44	0.42	4.93
4	8.25	80	0.28	3.36	0.16	1.94	0.24	2.90	0.40	4.87

PANEL MEMBER 2

Instrument	Mean Conc. Value (ng/mL)	n	Within Run		Between Run		Between Day		Total Run	
			SD	CV(%)	SD	CV(%)	SD	CV(%)	SD	CV(%)
1	20.52	80	0.85	3.19	0.22	1.09	0.12	0.61	0.70	3.43
2	19.16	80	0.67	3.49	0.00	0.00	0.61	3.17	0.86	4.59
3	20.69	80	0.70	3.39	0.28	1.38	0.00	0.00	0.74	3.58
4	19.96	80	0.63	3.15	0.55	2.76	0.00	0.00	0.76	3.90

PANEL MEMBER 3

Instrument	Mean Conc. Value (ng/mL)	n	Within Run		Between Run		Between Day		Total Run	
			SD	CV(%)	SD	CV(%)	SD	CV(%)	SD	CV(%)
1	42.24	80	1.56	3.74	0.00	0.00	0.90	2.12	1.81	4.29
2	39.69	80	1.19	3.00	0.00	0.00	1.55	3.91	1.82	4.86
3	41.88	80	1.37	3.28	0.42	1.00	0.45	1.07	1.50	3.59
4	40.63	80	1.20	2.95	0.96	2.36	0.00	0.00	1.50	3.68

RECOVERY

Known concentrations of prolactin were added to 5 human serum samples. The concentration of prolactin was determined using the AxSYM Prolactin assay and the resulting percent recovery was calculated.

Sample	Endogenous Level (ng/mL)	Prolactin Added (ng/mL)	Value Obtained (ng/mL)	Percent (%) Recovery*
1	2.74	7.15	8.82	85
2	9.90	40.02	50.25	101
3	20.53	79.19	104.35	106
4	17.45	92.16	97.41	87
5	108.28	42.11	149.44	98

Average Percent Recovery: 95.4%

$$*\% \text{ Recovery} = \frac{\text{Prolactin Value Obtained (ng/mL)} - \text{Endogenous Level (ng/mL)}}{\text{Prolactin Added (ng/mL)}} \times 100$$

SENSITIVITY

The sensitivity of the AxSYM Prolactin Assay was calculated to be 0.6 ng/mL (n = 48 runs in replicates of 10). This sensitivity is defined as the concentration at 2 standard deviations from the Prolactin Calibrator A (0 ng/mL) and represents the lowest measurable concentration of prolactin that can be distinguished from zero.

SPECIFICITY

Serum specimens containing 4-7 ng/mL of prolactin were supplemented with follicle stimulating hormone (FSH), human chorionic gonadotropin (hCG), human growth hormone (hGH), human placental lactogen (hPL), luteinizing hormone (LH), or thyroid stimulating hormone (TSH) at specific levels. The results are stated in the following table.

Potential Cross Reactant	Concentration Tested	Mean Cross Reactivity(%)
FSH	5,000 mIU/mL	ND
hCG	100,000 mIU/mL	ND
hGH	1,000 ng/mL	< 1.71
hPL	100,000 ng/mL	< 7 x 10 ⁻³
LH	5,000 mIU/mL	ND
TSH	20,000 µIU/mL	ND

ND = None Detectable.

INTERFERENCE

The AxSYM Prolactin assay demonstrated the stated interference in the presence of the following at 13-68 ng/mL of prolactin:

- Bilirubin - <11% interference at 20 mg/dL
- Hemoglobin - <10% interference at 750 mg/dL
- Triglycerides - <10% interference at 1000 mg/dL

ACCURACY BY CORRELATION

The AxSYM Prolactin assay was compared to the ARCHITECT® Prolactin assay. The results of the specimen testing are shown in the following table.

Manufacturer	Number of Observations	Intercept	Slope	Correlation Coefficient
Abbott AxSYM Prolactin				
vs.				
Abbott ARCHITECT Prolactin	223	-0.05	0.96	0.997

In this evaluation, serum samples tested ranged from 2.81 to 397.20 ng/mL by AxSYM Prolactin. The correlation was evaluated by Passing-Bablok Linear Regression, a linear regression method with no special assumptions regarding the distribution of the samples and the measurement errors.²³

BIBLIOGRAPHY

- Frantz AG, Kleinberg DL, Noel GL. Studies on Prolactin in Man. *Recent Prog Horm Res* 1972;28:527-90.
- Niall HD. The Chemistry of the Human Lactogenic Hormones. In: Boyns AR, Griffiths K, editors. *Prolactin and Carcinogenesis: Proceedings of the Fourth Tenovus Workshop*; March 1972; Cardiff, Wales. Cardiff: Alpha Omega Alpha. 1972: 13-20.

3. Talwalker PK, Ratner A, Meites J. *In Vitro* Inhibition of Pituitary Prolactin Synthesis and Release by Hypothalamic Extract. *Am J Physiol* 1963;205:213-8.
4. Bowers CY, Friesen HG, Hwang P, Guyda HJ, Folkers K. Prolactin and Thyrotropin Release in Man by Synthetic Pyroglutamyl-histidyl-prolinamide. *Biochem- Biophys Res Commun* 1971;45:1033-41.
5. Friesen H, Guyda H, Hwang P, Tyson JE, Barbeau A. Functional Evaluation of Prolactin Secretion: A Guide to Therapy. *J Clin Invest* 1972;51:706-9.
6. Demura R, Ono M, Demura H, Shizume K, Ouchi H. Prolactin Directly Inhibits Basal as Well as Gonadotropin-Stimulated Secretion of Progesterone and 17 β -Estradiol in the Human Ovary. *J Clin Endocrinol Metab* 1982;54:1246-50.
7. Kauppila A, Leinonen P, Vihko R, Ylostalo P. Metoclopramide-Induced Hyperprolactinemia Impairs Ovarian Follicle Maturation and Corpus Luteum Function in Women. *J Clin Endocrinol Metab* 1982;54:955-60.
8. Andersen AN, Schioler V, Hertz J, Bennet P. Effect of Metoclopramide-Induced Hyperprolactinaemia on the Gonadotrophic Response to Oestradiol and LRH. *Acta Endocrinol* 1982;100:1-9.
9. Franks S, Nabarro JDN, Jacobs HS. Prevalence and Presentation of Hyperprolactinaemia in Patients with "Functionless" Pituitary Tumours. *Lancet* 1977;i:788-80.
10. Frantz AG. Prolactin. *N Engl J Med* 1978;298:201-7.
11. Vrontakis M, Friesen HG. Prolactin-Secreting Pituitary Tumors as a Cause of Impotence and Infertility in Men. *Internal Medicine for the Specialist* 1984;5:180-94.
12. US Department of Labor, Occupational Safety and Health Administration, 29 CFR Part 1910.1030, Occupational Exposure to Bloodborne Pathogens.
13. US Department of Health and Human Services. *Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories*. Fourth Edition. Washington, DC: US Government Printing Office, May 1999.
14. World Health Organization. *Laboratory Biosafety Manual*. Geneva: World Health Organization; 2004.
15. Clinical and Laboratory Standards Institute. *Protection of Laboratory Workers from Occupationally Acquired Infections: Approved Guideline-Third Edition*. CLSI Document M29-A3. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2005.
16. Primus FJ, Kelly EA, Hansen HJ, Goldenberg DM. "Sandwich"-Type Immunoassay of Carcinoembryonic Antigen in Patients Receiving Murine Monoclonal Antibodies for Diagnosis and Therapy. *Clin Chem* 1988;34:261-4.
17. Schroff RW, Foon KA, Beatty SM, Oldham RK, Morgan AC Jr. Human Anti-Murine Immunoglobulin Responses in Patients Receiving Monoclonal Antibody Therapy. *Cancer Res* 1985;45:879-85.
18. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Evaluation of Precision Performance of Clinical Chemistry Devices - Second Edition; Tentative Guideline. NCCLS Document EP5-T2, March 1992.
19. Bosato LM and Stewart MC. Heterophilic Antibodies: A Problem for All Immunoassays. *Clin Chem*. 34:27, 1988.
20. Suh HK, Frantz AG. Size Heterogeneity of Human Prolactin in Plasma and Pituitary Extracts. *J Clin Endocrinol Metab* 1974; 39:928-35.
21. Cavaco B, Leite V, Santos MA, Sobrinho LG. Anti-Prolactin (PRL) Autoantibodies Cause Asymptomatic Hyperprolactinemia: Bioassay and Clearance Study of PRL-immunoglobulin G Complex. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80:2342-46.
22. Bonhoff A, Vuille JC, Gomez F, Gellersen B. Identification of Macroprolactin in a Patient with Asymptomatic Hyperprolactinemia as a Stable PRL-IgG Complex. *Exp Clin Endocrinol* 1995; 103:252-55.
23. Passing H, Bablok W. A New Biometrical Procedure for Testing the Equality of Measurements from Two Different Analytical Methods. *J Clin Chem Clin Biochem*. 1983;21: 709-20.

AxSYM and ARCHITECT are registered trademarks of Abbott Laboratories, Abbott Park, IL 60064 USA.

 Abbott Laboratories
Diagnostics Division
Abbott Park, IL 60064 USA

EC REP ABBOTT
Max-Planck-Ring 2
65205 Wiesbaden
Germany
+49 6122 580

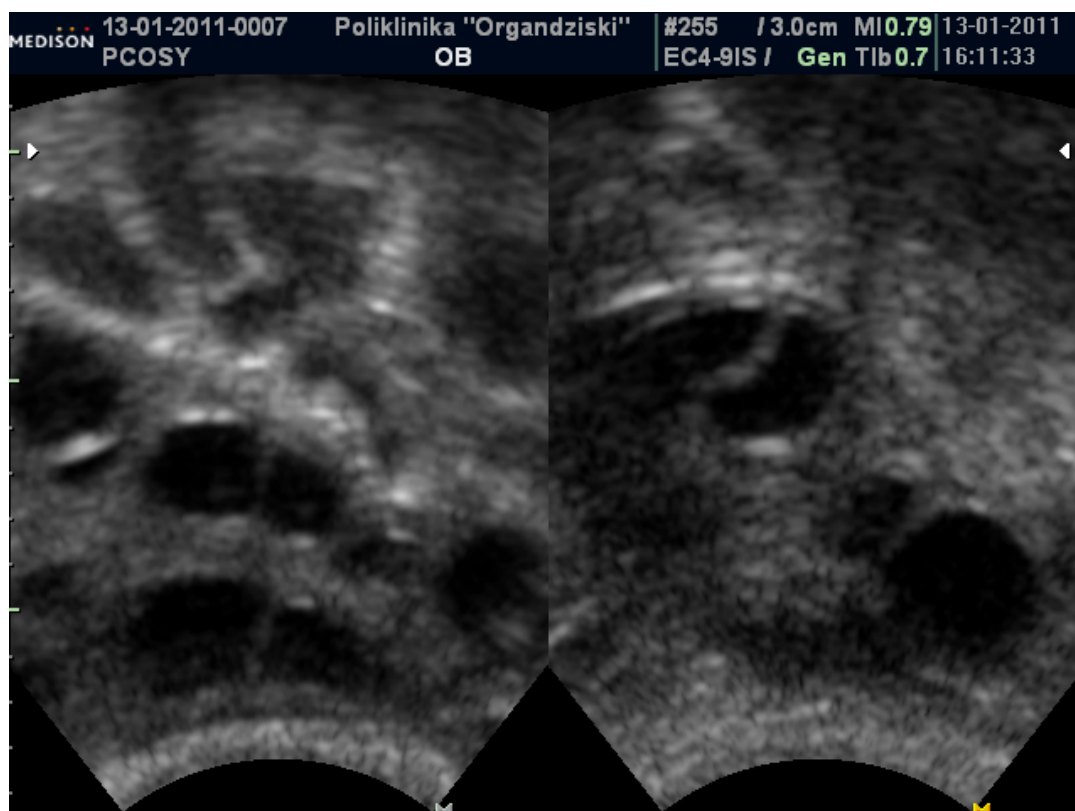
Manufactured for
Abbott Laboratories, Abbott Park IL
by
Abbott Diagnostics International, LTD, Barceloneta, Puerto Rico

July, 2006

©1994, 2006 Abbott Laboratories

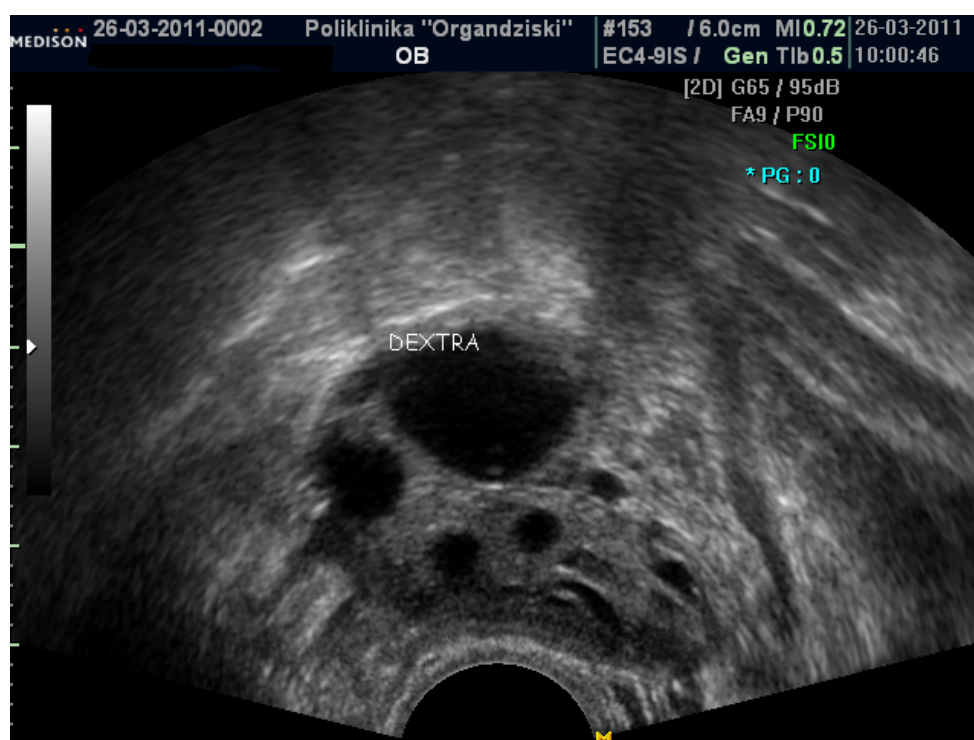


Слика 27. Полицистичен јајник на ултразвук со 15 антрални фоликули
 Figure 27. Ultrasound of polycystic ovary with 15 primary follicles



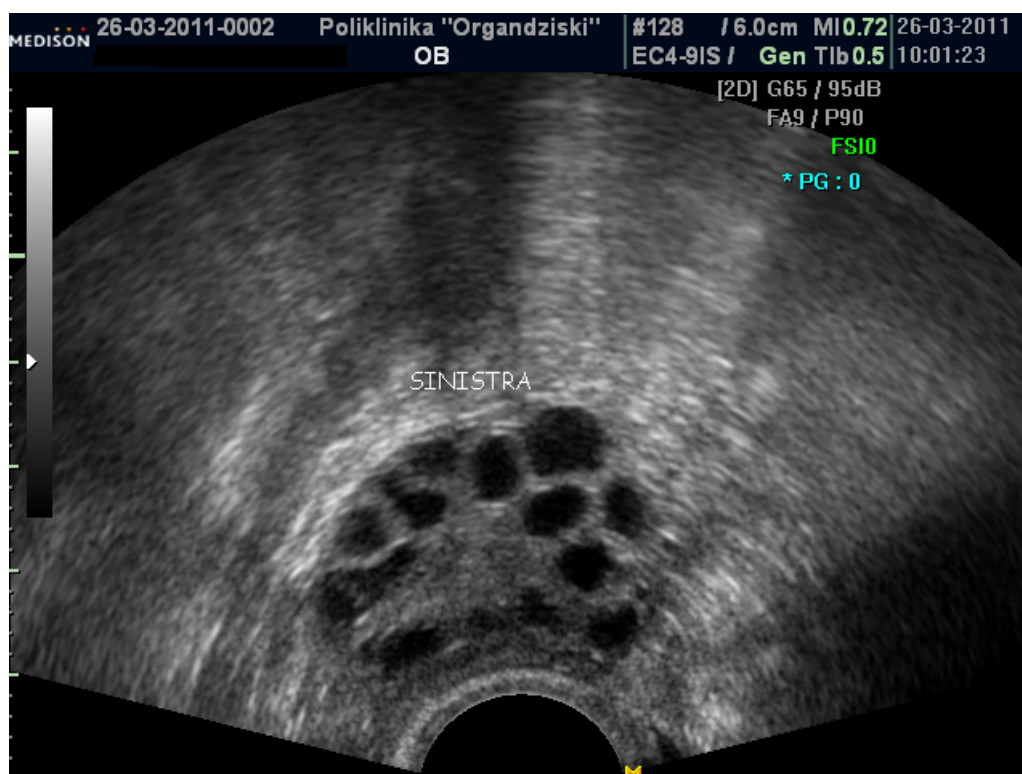
Слика 28. Лев и десен овариум при PCOS

Figure 28. Left and right ovary at PCOS



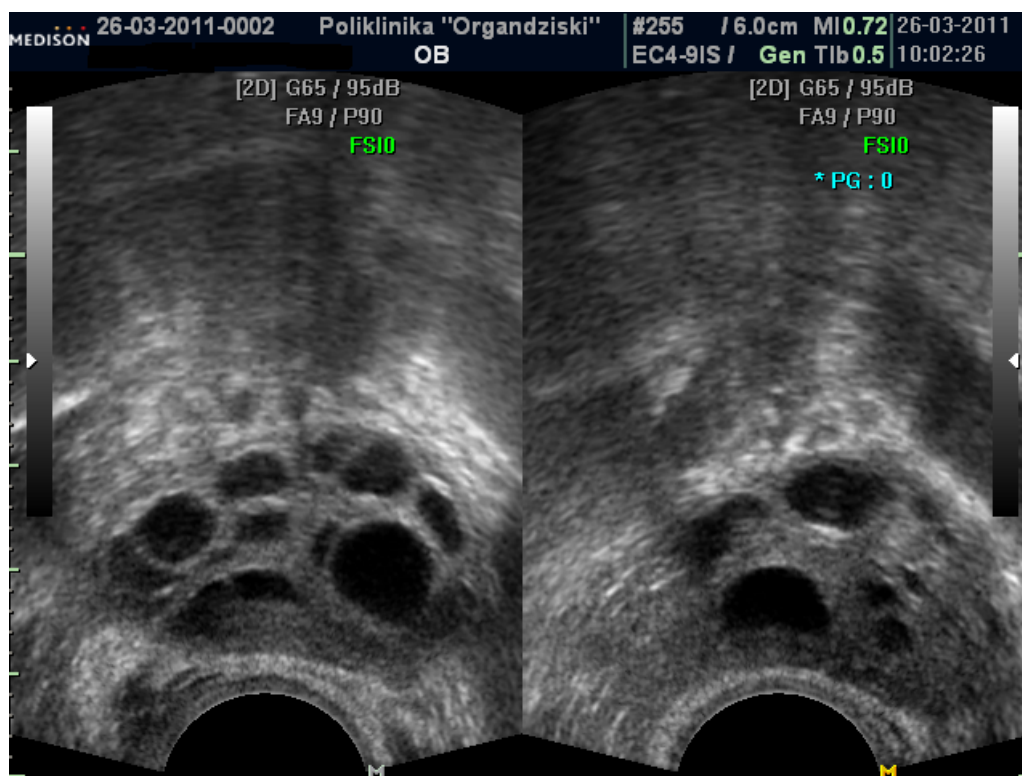
Слика 29. Десен овариум при PCOS со еден водечки фоликул

Figure 29. Right ovary at PCOS with leading follicle



Слика 30. Впечатлив лев полицистичичен јајник при PCOS

Figure 30. Impressive left polycystic ovary at PCOS



Слика 31. Полицистичен јајник во два пресека со 20 антрални фоликули
 Figure 31. Polycystic ovary in two sections with 20 primary follicles

9. КОРИСТЕНА ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

- 1) AxSYM Abbott Diagnostics Division Abbott Park, IL 60064 USA, LH, REF 7A61 34- 5462/R10
- 2) AxSYM Abbott Diagnostics Division Abbott Park, IL 60064 USA, FSH, REF 7A60 34-4839/R1
- 3) AxSYM Abbott Diagnostics Division Abbott Park, IL 60064 USA, Prolactin, REF 7A62 34-4223/R11
- 4) BIO RAD – Abbott immunoassay – MCC (Liquid) Levels 1, 2 and 3, REF 6E20-10 LOT 95320
- 5) Доц. д-р Рачев, Е.(2001). Физиология на яйчниковата дейност, Клинична лекция за гинеколози, София;
- 6) Д-р Николова, Р. (1982). Клинична акушеро-гинекологична ендокринология, под редакцията на проф. Н. Марковски, Медицина и физкултура, София;
- 7) Effect of bromocriptine on LH pulsatility in the polycystic ovary syndrome. Department of Medicine, University of Birmingham, Harrow, Middlesex, UK.
http://www.biotechlearn.org.nz/var/biotechlearn/storage/images/focus_stories/biological_control_of_possums/images/control_of_reproductive_hormones/132339-1-eng-AU/control_of_reproductive_hormones_large.jpg. Преземено на 25 февруари 2011 година.
- 8) Harris, C. Cheung, T. (2004). PCOS and Your Fertility, Hay House, Inc. Carlsbad, California. http://www.amazon.com/exec/obidos/ASIN/1401902928/pcosupportthepol#reader_1401902928. Преземено на 25 февруари 2011 година.
- 9) <http://dermatology.cdlib.org/DOJvol6num1/original/acanthosis/katz-esp.html>. Преземено на 25 мај 2010 година.
- 10) <https://doks.khlim.be/do/files/FiSe40288a2221a480ef0121a62d555c0069/EINDW ERKK.pdf> . Преземено на 18 март 2011 година.
- 11) <http://en.wikipedia.org/wiki/File:Ethinylestradiol-2D-skeletal.png>. Преземено на 18 март 2011 година.
- 12) <http://media-2.web.britannica.com/eb-media/98/26998-004-554F159B.jpg>. Преземено на 25 мај 2010 година.
- 13) http://organdziski.com/invitro_foto.php. Преземено на 16 март 2010 година.
- 14) <http://whitespotsonskin.org/female-hirsutism>. Преземено на 25 мај 2010 година.
- 15) <http://www.chemnet.com/Suppliers/16726> . Преземено на 18 март 2011 година.

16)http://www.clpmag.com/issues/articles/2007-12_03.asp. Преземено на 18 март 2011 година.

17)http://www.google.com/imgres?q=gynoid+and+android+body+type&um=1&hl=en&biw=1360&bih=576&tbm=isch&tbnid=E4UdpK_dZ_fHCM:&imgrefurl=http://www.indiana.edu . Преземено на 25 мај 2010 година.

18)<http://www.hairlossin-women.com/causes-of-hair-loss-in-women-over-50>.

Преземено на 25 мај 2010 година.

19)http://www.labsysindia.com/proimages/colormetriccups_img12.jpg. Преземено на 25 мај 2010 година.

20)http://www.medicalook.com/Skin_diseases/Acne.html. Преземено на 25 мај 2010 година.

21)http://www.sanitas.ru/news/images/analizator_axsym.jpg. Преземено на 25 мај 2010 година.

22) Lipid levels in polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis. Department of Obstetrics and Gynecology, Oklahoma University Health Sciences Center, Oklahoma City, Oklahoma. Copyright © 2011 American Society for Reproductive Medicine. Published by Elsevier Inc. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21247558>. Преземено на 25 февруари 2011 година.

23) Majkić-Singh, N. (2006). Medicinska biohemija, drugo dopunjeno izdanje, Društvo medicinskih biohemičara Srbije, Beograd;

24) Ovarian morphology and endocrine function in polycystic ovary syndrome. General Direction of Medical Unit of High Specialty in Gynecology and Obstetrics Luis Castelazo Ayala, Mexican Institute of Social Security (IMSS), Mexico City, Mexico. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21243502>. Преземено на 25 февруари 2011 година.

25) Попов, Б. Попова, С. (2000). Основи на медицинската биохимия, второ преработено и дополнено издание под редакцијата на Борис Попов, ЖТС Дизајн, Стара Загора;

26) Проф. Д-р. Велјановски, А. (1994). Инструментални методи, Фармацевтски факултет, Скопје.